

Aus der Universitäts-Frauenklinik der Johannes Gutenberg-Universität

Direktor: Prof.Dr.V. Friedberg

DER EINFLUSS GYNÄKOLOGISCHER OPERATIONEN

AUF DIE KONZENTRATIONEN VON

α - KETOGLUTARSÄURE, BRENZTRAUBENSÄURE UND MILCHSÄURE

IM BLUT

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

GÜNTHER FRANZEN

aus Wiesbaden

MAINZ 1968

Aus der Universitäts-Frauenklinik der Johannes Gutenberg-Universität

Direktor: Prof.Dr.V. Friedberg

DER EINFLUSS GYNÄKOLOGISCHER OPERATIONEN

AUF DIE KONZENTRATIONEN VON

α - KETOGLUTARSÄURE, BRENZTRAUBENSÄURE UND MILCHSÄURE
IM BLUT

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

GÜNTHER FRANZEN

aus Wiesbaden

MAINZ 1968



D e k a n :	Prof. Dr. L. D i e t h e l m
R e f e r e n t :	Prof. Dr. G. S t a r k
K o r r e f e r e n t :	Prof. Dr. V. F r i e d b e r g
Tag der mündl. Prüfung:	10. Februar 1968

INHALTSVERZEICHNIS

1.)	Einleitung	
a.)	Die Bedeutung enzymatischer Tests	1
b.)	Das Prinzip des enzymatischen Tests	1
c.)	Die Stellung von KGS,BTS und MS	2 - 3
	im Stoffwechsel	
2.)	Das Verhalten von KGS,BTS und MS	
	bei verschiedenen Erkrankungen	4 - 7
3.)	Der Einfluß unterschiedlicher Narkose-	
	formen auf die untersuchten Säuren	7 - 10
4.)	Die Zusammenhänge zwischen BTS,MS	
	und postoperativer Acidose	10 - 11
5.)	Der Einfluß von Infusionen	
	auf den BTS- und MS-Spiegel	11 - 13
6.)	Einteilung der Patienten nach	
	der Schwere der Operation	14 - 16
7.)	Allgemeines über die verwandten Testsätze . .	17 - 18
8.)	Arbeitsgang,Bestimmungsmethode und Berechnung	19 - 27
9.)	Statistische Methodik	27 - 28
10.)	Vergleich der ermittelten Vorwerte	
	mit Normalwerten der Literatur	29 - 32
11.)	Das postoperative Verhalten von KGS,BTS und MS	32 - 34
12.)	Diskussion der praeoperativen Werte	35 - 37
13.)	Diskussion der postoperativen Werte	38 - 44
14.)	Zusammenfassung	44
15.)	Tabellen und graphische Darstellung der Ergebnisse	
16.)	Literaturverzeichnis	

Enzymatische Bestimmungsmethoden haben sich in der modernen Medizin längst ihren Platz gesichert und sind zum Beispiel aus der Leberdiagnostik nicht mehr wegzu-denken. Die Bestimmung von Produkten des Intermediärstoffwechsels unter Klinikbedingungen dürfte für die Äthiologie und Diagnose vieler Erkrankungen von großer Bedeutung sein. Solche Untersuchungen scheiterten bisher an dem Fehlen einfach zu handhabender und dabei spezifischer Bestimmungs-methoden. So konnten die α -Ketosauren - wichtige Zwischen-produkte des Fett-, Kohlenhydrat- und Eiweißstoffwechsels - bisher nur über ihre gemeinsame Eigenschaft Hydrazone zu bilden, bestimmt werden (47). Die Schwierigkeit dieser Bestim-mung lag in der exakten Trennung der einzelnen Hydrazone von einander, die entweder durch mehrmaliges Extrahieren oder durch papierchromatographische bzw. papierelektropho-retische Verfahren erfolgen mußte (49, 50, 85). Die Entdeckung WARBURGs (82), daß die Oxydation des reduzierten Pyridin-nukleotids DPNH - eines Coenzyms vieler wasserstoffüber-tragender Enzymsysteme - zu DPN mit einer Abnahme der Licht-absorption im Wellenlängenbereich des UV-Lichtes einhergeht, ermöglicht heute die Untersuchung einer großen Zahl von Stoffwechselmetaboliten und ihrer Enzyme. Zur Bestimmung eines Substrates genügt es, dieses direkt oder indirekt an ein wasserstoffübertragendes Enzymsystem zu koppeln, welches DPNH als Wasserstoffakzeptor benötigt, um seine Konzentration photometrisch zu erfassen (28, 70). Die Spezifität des Testes ist durch die jeweils benötigten Enzyme gewährleistet (36, 58, 80).

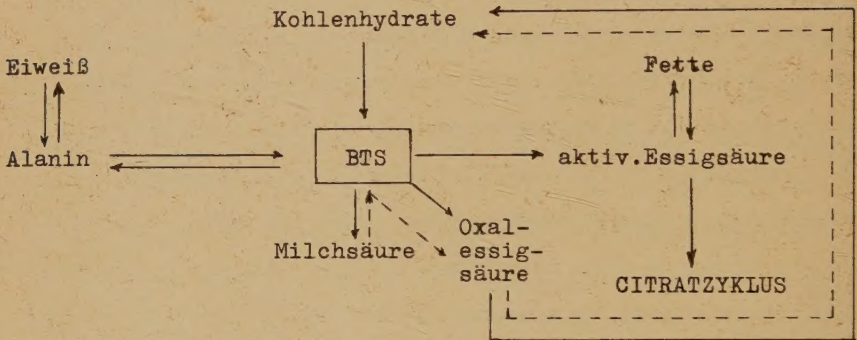
Mit Hilfe solcher optisch-enzymatischer Tests wurde in dieser Arbeit das Verhalten der α -Ketoglutarsäure (KGS), der Brenztraubensäure (BTS) und der L (+)-Milchsäure (MS) untersucht.

Die KGS ist von besonderem Interesse, weil einerseits ihre oxydative Decarboxylierung die stärkste exergonische Reaktion des Citratzyklus ist und andererseits zahlreiche Aminosäuren via Transaminierung ihren Stickstoff auf die KGS übertragen können (36). Die aus der Transaminierung entstandene Glutaminsäure vermag ihren Stickstoff an den Harnstoffzyklus abzugeben oder in einer Umkehrung der Transaminierung andere Aminosäuren zu bilden. Die KGS ist somit ein wichtiges Bindeglied zwischen Zitratzyklus und Eiweißstoffwechsel (41).

Die BTS nimmt im intermediären Stoffwechsel eine zentrale Stellung ein. Als Zwischenprodukt des Kohlenhydratabbaus stellt sie das Bindeglied zwischen anaerobem und aerobem Kohlenhydratstoffwechsel dar. Über die Desaminierung des Alanins steht sie mit dem Eiweißstoffwechsel in Verbindung. (36, 48, 52) Durch oxydative Decarboxylierung wird die BTS in aktivierte Essigsäure überführt, was wohl aerob den Hauptabbauweg der Säure darstellt (36) und die BTS mit dem Citratzyklus, der Fettsäuresynthese und den mannigfachen Acetylierungsvorgängen des Organismus verbindet (75). Durch Carboxylierung, also Anlagerung von aktivierter Kohlensäure an das BTS-Molekül, wird Oxalessigsäure gebildet (31, 36, 52), die als "Initialzündung" des Citratzyklus gilt und andererseits den Weg zu einer Resynthese der Glukose aus BTS bzw MS eröffnet (36).

Die Abbildung 1 gibt einen Überblick über die Stellung der BTS im Intermediärstoffwechsel.

Abb.1 Stellung der BTS im Intermediärstoffwechsel



Die Milchsäure ist das Endprodukt des anaeroben Kohlenhydratabbaus. Die Glykolyse tritt im Gewebe jedoch nur auf, wenn der Organismus durch ein mangelndes Oxydationsvermögen gezwungen ist, auf anaerobem Weg Energie zu gewinnen (9,25,46), so daß eine MS-Anhäufung geradezu ein Indikator für eine gestörte Zellatmung ist. Eine Ausnahme von dieser Regel bildet das Tumorgewebe, das, wie WARBURG entdeckte, zur aeroben Glykolyse ebenso befähigt ist, wie das gesunde Gewebe unter anaeroben Bedingungen (68,81).

Der MS-Stoffwechsel ist in Abbildung 1 durch gestrichelte Linien dargestellt.

Die zahlreichen Verknüpfungen der KGS, BTS und MS im Stoffwechsel ließen vermuten, daß bei vielen Erkrankungen deutliche Abweichungen dieser Säuren von der Norm zu finden sein mußten. Eine besondere Bedeutung scheint der KGS bei Leberparenchymschäden zuzukommen. So konnten REDETZKI und Mitarbeiter (61) bei Lebererkrankungen signifikante KGS-Erhöhungen nachweisen, die dem Ausmaß der Parenchymzerstörung entsprachen.

Andere Autoren konnten bei Leberzirrhose ebenfalls pathologische KGS-Werte feststellen (13, 17, 44) und nach STROH - MEIER u.a. stieg der KGS-Spiegel der Schwere des klinischen Bildes vergleichbar. (76)

Bei akuter und chronischer Hepatitis, bei Leberzirrhose und malignem Verschlukterus konnte LAUDAHN (44) in späteren Untersuchungen diese Ergebnisse noch einmal sichern. Gleichzeitige BTS-Bestimmungen ergaben ebenfalls signifikante Erhöhungen dieser Säure, während die Milchsäure nur bei dem malignen Verschlukterus eindeutig anstieg. Auch bei EIS-FELD u.a. (18) erwies sich die Milchsäure unter diesen Erkrankungen nicht als erhöht. Während DAWSON (17) keine BTS-Erhöhungen bei Patienten mit Leberzirrhose aufzeigen konnte und AMATUZZIO u.a. (2) keine bei Hepatitis epidemica, konnten KIPPING (37), BUFFA (13) und LASCH (43) zum Teil erhebliche BTS-Anstiege statistisch sichern.

Eine bemerkenswerte Übereinstimmung zeigten auch die Untersuchungen bei Diabetes mellitus. Während ein kompensierter Diabetes nur geringfügige Erhöhungen der KGS, BTS und MS erzeugen soll (18, 44, 64) bzw sich eine Verwertungsstörung der BTS durch Belastungsversuche mit Glucose, Fructose oder

Na-Pyruvat selbst nachweisen lassen soll (54,55,64), konnten von allen Autoren hohe BTS- und MS-Werte im Praekoma und Koma diabetikum beobachtet werden (1,18,52,54).

Die Umbau- und Anpassungsvorgänge in der Schwangerschaft, so wie die Versorgung des Feten bedeuten für den Stoffwechsel des mütterlichen Organismus eine außerordentliche Belastung, so daß auch hier die Frage nach den Metaboliten berechtigt erschien.

Die Ketoglutarsäure erwies sich nach Untersuchungen von KYANK (41) in der Spätschwangerschaft als geringfügig erhöht mit durchschnittlich 0,165 mg% gegenüber 0,154 mg% bei Nichtschwangeren. Die deutlichste Zunahme fand sich am Ende der Austreibungszeit mit 0,179 mg%. Bei Spätgestosen wurde in 25 Fällen ein Wert von durchschnittlich 0,170 mg% ermittelt, bei 15 Fällen von Hyperemesis gravidarum jedoch nur ein Wert von 0,140 mg%.

Im Nabelschnurblut fand KYANK (41) einen extrem hohen KGS-Gehalt von im Mittel 0,486 mg% bei regelrechtem Geburtsverlauf und durchschnittlich 0,386 mg% in 7 Fällen von Sectio caesarea, so daß ein Einfluß des natürlichen Geburtsablaufes hierfür nicht verantwortlich gemacht werden kann. Auch die Einzelwerte zwischen 0,271 mg% und 0,777 mg% lagen durchweg deutlich über dem Normalbereich.

Untersuchungen über den BTS-Gehalt des Blutes in der normalen Schwangerschaft ergaben übereinstimmend einen geringen aber kontinuierlichen Anstieg der Werte bis zum Ende der Schwangerschaft und einen bedeutenden Anstieg bis auf das doppelte der Ausgangswerte in und nach der Austreibungszeit (10,24,35,40,53,75).

Bei Spätgestosen zeigten sich geringfügig erhöhte Werte gegenüber der normalen Schwangerschaft (24,35), die sich in den Untersuchungen von STARK und Mitarbeiter (75) statistisch sichern ließen. Die wesentlich höheren BTS-Werte unter der Geburt und im eklampthischen Anfall erklärten FRIEDBERG und Mitarb. (24) durch die in beiden Fällen nicht unbedeutende Muskelarbeit.

Zu erwähnen ist auch die Wirkung therapeutischer Dosen von Röntgenbestrahlung. Von SCHÖN u.a. (69) konnte nach 8 tägiger Röntgenbestrahlung ein deutlicher Anstieg aller drei Säuren nachgewiesen werden. Im Tierversuch konnten diese Ergebnisse nach Rattenganzkörperbestrahlung interessanterweise jedoch nicht bestätigt werden (3). Während der Bestrahlung von Carcinompatienten steigt der BTS-Gehalt des Blutes kontinuierlich an (53) und soll nach CARENZA und Mitarb. (16) dem Grad des Röntgenkaters entsprechen.

Da bei einigen Patientinnen während unserer Untersuchungen eine Glykosidtherapie notwendig wurde, darf das Verhalten von KGS, BTS und MS bei Herzinsuffizienz nicht unberücksichtigt bleiben. LAUDAHN (44) fand bei 25 Fällen einer dekompensierten Herzinsuffizienz einen KGS-Blutspiegel von 0,311 mg% und einen BTS-Gehalt von 0,825 mg%, die sich beide als signifikant erhöht erwiesen. Die Milchsäure lag jedoch nur im hohen Normbereich. Einen sehr großen BTS-Anstieg beobachtete auch LASCH (43) mit Werten zwischen 3 und 5 mg% bei Patienten mit schwerster Rechtsdekompensation. Nach RENK (63) ist die Milchsäure eine Energiequelle für den Herzmuskel, der ca. 80 % der Milchsäure aus den Coronararterien entnimmt. Eine Milchsäurevermehrung im venösen Blut bei

Herzinsuffizienz deutet RENK als eine mangelhafte Milchsäureverarbeitung durch das Myocard. Durch Gaben von $1/4$ Strophantin läßt sich der MS-Spiegel schon nach ca. 30 min signifikant senken. Da es sich bei unseren Patienten um Fälle mit völlig kompensierter Herzinsuffizienz handelt, glauben wir nicht an eine Beeinflussung unserer Werte durch diese Begleiterkrankung.

Außer den Veränderungen der KGS, BTS und MS bei diesen Erkrankungen schienen die Säuren an dem Auftreten der postoperativen Acidose - einer häufig beobachteten Komplikation nach Operationen - maßgeblich beteiligt zu sein, so daß bereits eine Reihe von Untersuchungen zur Klärung ihrer Bedeutung vorliegen. Bei der Sichtung der Literatur konnten wir jedoch keine Arbeit finden, die das Verhalten der α -Ketoglutar säure unter Narkose und Operation behandelt, obwohl schon von SIMOLA (73), der durch eine einmalige orale Verabreichung von 50 g Na-Pyruvat eine eindeutig vermehrte KGS-Ausscheidung im 24-Stunden-Harn beim Menschen erzielte, ein Zusammenhang zwischen einem Anstieg der BTS und einer Erhöhung des KGS-Spiegels wahrscheinlich gemacht wurde.

Außerdem findet man bemerkenswerte Abweichungen der Untersuchungsergebnisse untereinander und sogar Widersprüche gegenüber Arbeiten aus neuerer Zeit, so daß uns auch eine weitere Untersuchung von BTS und MS unter dem Einfluß von Narkose und Operation gerechtfertigt schien.

FUSS (25) untersuchte die Auswirkungen der Narkose an Hunden. Bei Äthertropfnarkose fand er einen raschen Milchsäureanstieg

bis zum Ende der Narkose und nach der Narkose einen Abfall des MS-Spiegels innerhalb 1 bis 2 Stunden zum Teil unter den Normalwert. Wurde anstelle der reinen Äthertropfnarkose eine Äther-O₂-Narkose angewandt, so ließ sich der MS-Anstieg nicht mehr beobachten.

Ebenfalls an Hunden konnten BREWSTER u.a. (11) bei Äthernarkose einen Anstieg der BTS um 2 bis 3 mg% feststellen. Dieser Anstieg konnte nach einem totalen Sympathikusblock unter sonst gleichen Bedingungen nicht mehr gefunden werden.

HUTSCHENREUTER (32) und SCHIEWE (67) konnten das Ausbleiben einer Hyperpyruviämie unter Anwendung der peripheren Ganglienblockade beim Menschen bestätigen. Der Milchsäurespiegel ist nach BREWSTER u.a. (11) dieser Gesetzmäßigkeit ebenfalls unterworfen, solange die Äthernarkose einen Blutspiegel von 90 mg% nicht überschreitet. Eine höhere Ätherkonzentration läßt den Milchsäurespiegel jedoch wieder signifikant ansteigen, was den Autor auf einen Sauerstoffmangel im Gewebe schließen läßt. Gleichzeitige BTS-Bestimmungen ließen eine Signifikanz des Anstiegs vermissen.

MARKEES u.a. (53) berichteten von einem BTS-Anstieg unter Äther-Lachgasnarkose auf Werte, die teilweise das Doppelte des Ausgangswertes erreichten. Bei späteren Untersuchungen - es handelte sich hierbei, ebenso wie bei den zuvor beschriebenen Operationen um gynäkologische Eingriffe - unter einer Barbiturat-Lachgasnarkose mit zusätzlicher Muskelrelaxation durch Curare konnte KÄSER (35) nur mehr einen Anstieg der BTS von durchschnittlich 1,06 mg% auf 1,22 mg% feststellen.

HUTSCHENREUTER (32) glaubt dagegen bei Eingriffen mit Intubationsnarkose, künstlicher Muskelerschlaffung und apparativer Beatmung ebenso hohe BTS-Werte beobachten zu können wie bei offener Äthertropfnarkose. Zahlreiche andere Untersuchungen weisen jedoch auf die Bedeutung der Muskulatur als BTS-Bildner hin (22,24,40,75), so daß als gesichert angenommen werden darf, daß eine Ausschaltung der quergestreiften Muskulatur durch Curare nicht ohne Einfluß auf den BTS-Spiegel bleiben kann.

KÄSER (35) kommt auf Grund seiner unterschiedlichen Ergebnisse bei verschiedenen Narkoseformen zu dem Schluß, daß weniger das Operationstrauma als die Art der Narkose für die Höhe des BTS-Spiegels und damit für den Grad der Störung des intermediären Stoffwechsels verantwortlich ist. CARENZA und Mitarb. (16), die 50 Frauen nach gynäkologischen Operationen auf den BTS-Gehalt ihres Blutes hin untersuchten, kamen zu derselben Ansicht.

Besonders hohe BTS- und MS-Werte wurden von BELTZ, HÜGIN, HUTSCHENREUTER und SCHIEWE (7,31,32,67) unter reiner Äthernarkose beobachtet. SCHIEWE fand jedoch auch bei Bruchoperationen, die lediglich in Lokalanästhesie durchgeführt wurden, vergleichbar hohe Werte an BTS und MS, was HUTSCHENREUTER (32) darauf schließen ließ, daß das Operationstrauma für eine postoperative Acidose von ähnlicher Bedeutung sei, wie die Narkose. Einen geringen bis mäßigen Anstieg ergaben die Untersuchungen PALOMBAS (57), wobei Lumbalanästhesie mit Procain zu den höchsten Werten führte.

Schließlich verglichen BUONSANTO und Mitarb. (15) bei etwa

gleichem Patientengut die Wirkung folgender Narkoseformen auf den BTS-Spiegel :

- 1.) Äthernarkose
- 2.) intravenöse Barbituratnarkose
- 3.) Pentothal-Lachgas-Sauerstoff-Curare-Mischnarkose
- 4.) endotracheale Mischnarkose derselben Zusammensetzung

Die BTS wurde jeweils direkt nach dem Eingriff, sowie 3 und 6 Stunden nach Operation bestimmt. Hierbei ließen sich keine Gesetzmäßigkeiten im Verhalten der BTS nachweisen, weder zum Verlauf noch zur Art der Narkose.

Diese Ergebnisse wurden indirekt durch GITELSON und Mitarb.

(26) unterstützt, die erst einige Tage nach der Operation sehr hohe BTS-Werte im Blut nachweisen konnten,

Die Zusammenhänge zwischen BTS und MS einerseits und der postoperativen Acidose andererseits wurden in der Literatur ebenfalls diskutiert.

BTS-Werte im Blut über 1,2 mg% wertete HUTSCHENREUTER (32) als einen brauchbaren Indikator für eine Acidose. HÜGIN (31) nannte die Erhöhung des BTS-Blutspiegels einen "feinen Indikator für Stoffwechselstörungen". Es fände sich auch eine Parallelität zwischen dem Grad der Hyperpyruviämie und der Schwere der Störung. Diese Abhängigkeit wurde auch von CARENZA und Mitarb. (16) bestätigt.

RAAB und Mitarb. (60) beobachteten nach Operationen in der Regel eine Acidose, die sich durch ein Absinken des pH - Wertes und der Alkalireserve nachweisen ließ. Nur in extremen Fällen traten dagegen nach HÜGIN (31) saure inter-

mediäre Metaboliten in solcher Menge auf, daß sie den pH-Wert pathologisch zu senken vermochten. Nachdem Untersuchungen an Hunden eine postnarkotisch bedingte Acidose eindeutig erkennen ließen, konnten BEECHER u.a. (5) durch die Messung des pH-Wertes und der CO_2 -Spannung im arteriellen Blut beim Menschen keine Veränderung im Sinne einer Acidose nachweisen. Es zeigte sich weder bei Äthertropfnarkose, die nach Angabe mehrerer Autoren (siehe oben) die höchsten BTS-Spiegel hervorrufen soll, noch bei Äther-Lachgasnarkose eine signifikante Änderung des pH-Wertes bzw ein Absinken der CO_2 -Spannung.

Zur Beurteilung einer postoperativ auftretenden Acidose, Hyperpyruviämie bzw Hyperlactatämie muß noch der Einfluß der unter der Operation infundierten Substanzen auf den intermediären Umsatz der Metaboliten in Erwägung gezogen werden.

HUTSCHENREUTER (33) konnte in Konservenblut hohe BTS-Werte von durchschnittlich 4,2 mg% und maximal bis zu 10 mg% nachweisen und führte einen BTS-Anstieg von 30 % im Patientenserum unmittelbar nach Bluttransfusionen auf die hohen BTS-Konzentrationen im Konservenblut zurück. Auch HÜGIN (31) beobachtete hohe Pyruvatwerte im Konservenblut, hält aber einen Einfluß auf den BTS-Blutspiegel des Empfängers für unwahrscheinlich. MARKEES (55) mußte bei Belastungsversuchen am Menschen mit 15 g Na-Pyruvat intravenös arbeiten, um nach 10 min deutlich erhöhte Werte zu erreichen. Diese waren jedoch schon nach 40 min wieder zur Norm abgesunken. Bedenkt

man, daß selbst Diabetiker, also Patienten mit sicher pathologischer Stoffwechselsituation, die einmalig mit 15 g Na-Pyruvat intravenös belastet wurden, den nach 5 min extrem hohen BTS-Spiegel von 11,2 mg% innerhalb von 50 min auf durchschnittlich 1,73 mg% zu senken vermochten, so erscheint die in Blutkonserven auftretende BTS-Konzentration zu gering, um auf den Blutspiegel des Empfängers einen deutlichen Einfluß auszuüben, zumal sich die Transfusionen in der Regel über einige Stunden erstreckten.

Durch Belastungsversuche mit Glukose, Galaktose, Fruktose, Milchsäure, Alanin und Essigsäure konnte MARKEES (55) einen eindeutigen Anstieg von BTS im Serum erzielen. Es zeigte sich, daß Fruktose ausgiebiger und rascher BTS bildete als Glukose und Galaktose. Allerdings mußte er mit relativ hohen Dosen (1,5 g Laevulose pro kg Körpergewicht) arbeiten. Eine stärkere BTS-Bildung nach Fruktose gegenüber Glukose glaubte auch SAKUNO (64) nachweisen zu können.

JOHANNISMEIER u.a. (34) fanden bei einmaligen Gaben von 0,7 g Laevulose pro kg Körpergewicht nach 36 min einen geringfügigen Anstieg der BTS, der rasch zur Norm abfiel und keine wesentlichen Differenzen zeigte gegenüber Belastungsversuchen mit Glukose. Die Infusion von 5 % iger Glukose bis zu 50 g innerhalb 2 bis 3 Stunden erwies sich nach HÜGIN (31) jedoch ohne Einfluß auf den BTS-Spiegel.

Bei Kaninchen unter leichter Nembutalnarkose konnten THORN u.a. (77) nach Fruktosebelastung mit 200, 400 und 800 mg intravenös in 22 von 34 Fällen unabhängig von der Dosis eine eindeutige Erhöhung der BTS-Werte feststellen. Diese Ergebnisse sind unserer Meinung nach nicht ohne weiteres

auf den Menschen zu übertragen, weil der BTS-Spiegel des Kaninchens weniger konstant ist als der des Menschen (55). Andererseits ist mit dieser Feststellung der Einfluß der Narkose auf die Verwertbarkeit von Laevulose im Organismus nicht auszuschließen.

Aus den Literaturangaben war es uns also nicht möglich, mit Sicherheit den Einfluß einer Laevuloseinfusion bzw einer Bluttransfusion auf die von uns untersuchten Metaboliten auszuschließen. Es wurden deshalb in Tabelle 1 die Infusionen, die unter den Operationen und postoperativ anfielen, aufgeführt.

MATERIAL

Bei dem untersuchten Patientengut - einen zusammenfassenden Überblick gibt Tabelle 1 - wurde eine Einteilung in

1.) schwere Operationen

2.) mittelschwere Operationen

3.) leichte Operationen

vorgenommen, wobei jede Gruppe 10 Patienten umfaßt.

In der ersten Gruppe finden sich ausschließlich Carcinompatienten, 7 Fälle mit Collum-Carcinom 1. Grades und 3 Fälle mit einseitigem Mamma-Carcinom. Bei den Patientinnen mit Collum-Carcinom wurde in 6 Fällen die Operation nach WERTHEIM-MEIGS durchgeführt und in einem Fall die Operation nach SCHAUTA, während die Patienten mit Mamma-Carcinom einer Mamma-Radikaloperation unterzogen wurden.

Die zweite Gruppe umfaßt zwei Patienten mit doppelseitigem Ovarialcarcinom, 5 mit Uterus myomatosus, eine Patientin mit einem Fibrom beider Ovarien und eine mit einer Ovarialcyste. In all diesen Fällen wurde eine abdominale Totaloperation vorgenommen mit gleichzeitiger Extirpation der Adnexe. Lediglich in Fall 17 wurde die linke Adnexe in situ belassen. Bei der letzten Patientin dieser Gruppe lag ein Descensus uteri et vaginae vor, welcher mit einer vaginalen Totaloperation und einer Levatorplastik angegangen wurde.

In der dritten Gruppe sind Patienten mit Totalprolaps und Descensus uteri et vaginae vorherrschend. Die zwei Fälle von Totalprolaps wurden nach der Methode von NEUGEBAUER,

LEFORT und LABHARD operiert, Nummer 30 der Tabelle 1 nach der Methode von FOTHERGILL und bei drei Fällen von Descensus uteri bzw vaginae mit Rectocele und Cystocele wurde eine vordere und hintere Kolporaphie vorgenommen. Der Fall 29, ebenfalls ein Descensus uteri verbunden mit einer Recto- und Cystocele, wurde nach einer vaginalen Totaloperation mit einer vorderen und hinteren Plastik, einer Levatorplastik und der Operation nach LABHARD versorgt. Bei drei Patienten erfolgte die Extirpation einer Adnexe, in Fall 21 wegen eines Meigssyndroms und in Fall 22 und 23 wegen einer Ovarialcyste.

Patienten mit klinisch manifesten Stoffwechselerkrankungen, Leberparenchymschäden und chronischen Nierenerkrankungen wurden in die vorliegenden Untersuchungen bewußt nicht mit einbezogen, um eine Verfälschung der Ergebnisse durch bestehende Stoffwechselstörungen nach Möglichkeit auszuschließen. Lediglich bei der Patientin Nummer 28 war eine Herzinsuffizienz bekannt, die jedoch durch Lanatosid C (Cedilanid^R) zufriedenstellend kompensiert war. Eine Glykosidtherapie wurde postoperativ ebenfalls notwendig bei Nummer 6, 12, 13 und 15, die jedoch schon nach wenigen Tagen verlassen werden konnte.

Die Narkose war bei allen Patienten die gleiche, eine O₂: N₂O - Halothan-Intubationsnarkose, die durch Trapanal eingeleitet wurde. Relaxiert wurde mit Lysthenon^R (Succinyl-dicholin) und Methyl-Curarin HAF^R (Dimethyltubocurarin). Die Praemedikation bestand in der Regel aus 50 bis 100 mg Dolantin^R (Pethidin), 25 bis 50 mg Atosil^R (Promethazin)

und 0,25 bis 0,5 mg Atropin.

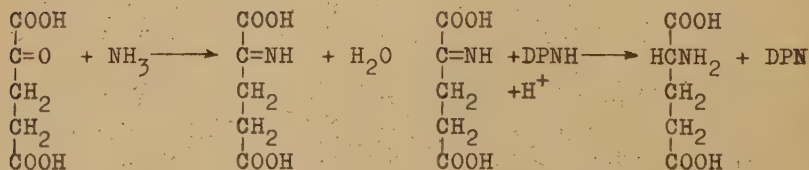
In den einzelnen Gruppen wurden weitgehend ähnliche Krankheitsbilder und vergleichbare Operationsmethoden zusammengefaßt, um die Streubreite der Ergebnisse, abgesehen von der Streuung, die sich aus der individuellen Stoffwechselsituation der einzelnen Patienten notwendig ergibt, auf ein für klinische Verhältnisse möglichst geringes Ausmaß zu beschränken.

In Tabelle 1 ist noch der Zeitraum aufgeführt, in dem sich die Patienten in Narkose befanden. Dieser vermag zusammen mit der unter der Operation transfundierten Blutmenge einen groben Anhaltspunkt für die Schwere des jeweiligen Eingriffs zu geben. Die ebenfalls infundierten Fructoselösungen (Fructo-steril^R, Laevulose^R) sind angegeben, da sie (siehe oben) zu einer Erhöhung des Blutspiegels von BTS und MS führen sollen.

METHODE

Zur Bestimmung der α -Ketoglutar säure, Brenztraubensäure und Milchsäure wurden die Testsätze der Firma "C.F. Boehringer & Soehne GmbH, Mannheim" verwandt (Bio-chemica Test Combinationen). Es handelt sich hierbei um enzymatische Bestimmungsmethoden, bei denen der Nachweis der drei Säuren im Blut auf dem Prinzip des optischen Tests (WARBURG 80,82) beruht. Das jeweilige Substrat wird in einer enzymatisch gesteuerten Reaktion vollständig verbraucht unter direkter oder indirekter Beteiligung eines substratspezifischen, wasserstoffübertragenden Enzymsystems. Als Wasserstoffakzeptor bzw -Donator dient DPN bzw DPNH. "DPN red. verliert als Reaktionsteilnehmer beim Übergang in die oxydierte Form seine Absorptionsbande bei 340 nm. Damit wird eine stöchiometrische Messung des Substratumsatzes über die Extinktionsänderung ermöglicht." (Zitat : REDETZKI und Mitarb. 61)

Die α -Ketoglutar säure wird mit Hilfe einer Glutaminsäuredehydrogenase bei einem Überschuß von NH_4 -Ionen über ihre Iminosäure in Glutaminsäure umgewandelt. Bei dieser Umsetzung wird pro Mol KGS ein Mol DPNH zu DPN oxydiert, so daß der DPNH-Verbrauch dem KGS-Umsatz entspricht (70).



In gleicher Weise läßt sich auch die Brenztraubensäure bestimmen. Sie wird durch eine Milchsäuredehydrogenase unter Oxydation von DPNH in Milchsäure überführt. Das Gleichgewicht dieser Reaktion liegt unter physiologischen Bedingungen ganz auf Seiten der Milchsäurebildung, so daß die Reaktionsgleichung folgendermaßen aussehen muß (38,70) :



Eine Umkehrung dieser Reaktion ermöglicht die Bestimmung der Milchsäure. Im alkalischen Milieu und unter Verwendung der 5 bis 10 fachen Enzymmenge verschiebt sich das Reaktionsgleichgewicht auf die Seite der BTS-Bildung, die vollständig abläuft, wenn durch Ausfällen der entstehenden Brenztraubensäure ein den Reaktionsablauf störende BTS-Konzentration vermieden wird.

Arbeitsgang

Den Patienten wurde jeweils in 8 aufeinander folgenden Tagen meist vormittags Blut entnommen und zwar am Tage vor der Operation als Ausgangswert, am Operationstag direkt nach der Operation und an 6 darauffolgenden Tagen wiederum vormittags. Von jedem Patienten wurden täglich 20 ml Blut benötigt, da unsere Versuche zusammen mit Messungen zur quantitativen Bestimmung von ATP, ADP und AMP (Adenosintriphosphat, -diphosphat, -monophosphat) durchgeführt wurden (45). Das Blut wurde mit einer regulären 1. er Kanüle und Rekordspritze aus ungestauter Vene entnommen. Wir stauten den Arm kurz an zum Auffinden der Vene, lösten die Stauung, nachdem wir uns von dem exakten Sitz der Kanüle überzeugt hatten, warteten noch ca. 30 Sekunden, um etwa angestautes Blut abfließen zu lassen und aspirierten dann vorsichtig, stets darauf bedacht, eine Zerstörung der Erythrocyten durch zu hohen Druck in der Kanüle zu vermeiden. Wir legten besonderen Wert auf diese Einzelheiten, weil BAUER (4) und EISFELD und Mitarb. (18) nachweisen konnten, daß BTS und MS bei gestauter Vene in wesentlich höheren Konzentrationen auftreten als bei ungestauter Vene. BAUER fand sogar bei gesunden, nüchternen, sich in absoluter Bettruhe befindlichen Patienten eine durch Faustschluß und Stauung hervorgerufene Erhöhung der BTS- und MS-Konzentration um fast das Doppelte der Norm.

HESS (28) forderte außerdem, bei der MS-Bestimmung darauf zu achten, daß nur hämolysefreies Blut verwandt wird, da aus den zerstörten Erythrocyten hämolytischen Blutes DPNH frei wird, welches die Ergebnisse eines Bestimmungsansatzes entscheidend verfälschen kann.

In bereitstehende Zentrifugengläser, die mit je 5 ml (Vollpipette) einer 3,5 % igen gekühlten Perchlorsäure beschickt waren, wurde das Blut noch am Krankenbett mit einer 5 ml Vollpipette im Verhältnis 1:1 eingefüllt und kräftig bis zur vollständigen Durchmischung beider Flüssigkeiten geschüttelt. Dieses Gemisch zentrifugierten wir 10 min bei 3000 U/min, kippten den Überstand ab und zentrifugierten ihn weitere 5 min bei gleicher Drehzahl. Anschließend filterten wir durch ein Papierfilter und erhielten ein völlig klares Filtrat, frei von sichtbaren Partikeln. Der weitere Untersuchungsgang wurde nun entweder direkt angeschlossen oder der Überstand nach Ausfällung der Perchlorsäure für einige Stunden eingefroren. Zwischen Blutentnahme und photometrischer Messung verstrichen jedoch nie mehr als 20 Stunden. Da sich die Bestimmungen von KGS, BTS und MS von diesem Punkt an wesentlich unterscheiden, seien sie der besseren Übersicht halber gesondert beschrieben.

A.) α -Ketoglutar säure

Zur Fällung der anfangs zur Enteiweißung dem Blut zugefügten Perchlorsäure wurden 5 ml Filtrat mit 1 ml einer 1 M Trikaliumphosphatlösung versetzt und zur besseren Auskristallisation 10 min in eine Tiefkühltruhe gestellt.

Die Firma Boehringer empfiehlt an dieser Stelle nur 0,8 ml Trikaliumphosphat und 4 ml Filtrat. Durch die Änderung der Versuchsanordnung erzielten wir bei vorgeschriebenem Mischungsverhältnis und gleicher Konzentration der Lösungen ein größeres Volumen, welches ein genaues Pipettieren erleichterte. Sollte die Untersuchung nicht kontinuierlich durchgeführt werden, so konnte sie an dieser Stelle bedenkenlos unterbrochen werden, da von einer enteweißten und perchloratfreien Lösung, die zudem in der Tiefkühltruhe eingefroren war, keine chemischen Reaktionen zu erwarten waren.

Der entstandene Bodensatz wurde durch erneutes Filtrieren entfernt und das Filtrat in einem thermostatierten Wasserbad auf genau 25°C erwärmt. Mit einer 5 ml Messpipette wurden 3,75 ml abpipettiert und in eine Glas-
küvette von 2 cm Schichtdicke gefüllt. Mit 0,1 ml Blutzuckerpipetten wurden sodann 0,05 ml einer 0,006 M DPNH Lösung abgemessen und mit einem Plastikspatel vorsichtig in die Küvette eingemischt. Die Ausgangsextinktion E_1 wurde festgehalten und wiederum mit einer Blutzuckerpipette und Plastikspatel 0,05 ml einer 0,2 % igen Glutaminsäuredehydrogenase-Suspension (GLDH) in den Bestimmungsansatz eingebracht, wodurch die DPNH verbrauchende Reaktion ausgelöst wurde. Der Endwert E_2 wurde nach genau 5 min abgelesen und die Extinktion ΔE aus der Differenz von Ausgangsextinktion und Endwert ermittelt:

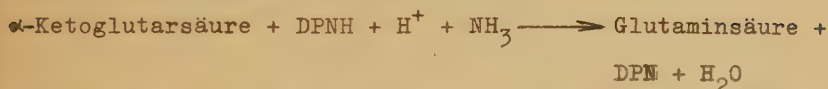
$$\Delta E = E_1 - E_2$$

Alle Messungen wurden durchgeführt mit einem "Zeiss PMQ II" Spektralphotometer bei einer Wellenlänge von 366 nm im

Extinktionsbereich von 0,500 - 0,000.

BERECHNUNG

Aus der Reaktionsgleichung (36,70)



ergibt sich, daß zur Umsetzung von 1 Mol KGS 1 Mol DPNH notwendig ist. Mit Hilfe des LAMBERT - BEERSchen Gesetzes, das im Bereich unserer Messungen voll zur Anwendung kommt, und dem Extinktionskoeffizienten e für DPNH bei 366 nm

$$e = 3,4 \times 10^6 \text{ cm}^2 \times \text{Mol}^{-1} \quad (\text{HORN u.a. 30, BEISENHERZ u.a. 6})$$

läßt sich die Substratkonzentration wie folgt berechnen (8):

LAMBERT - BEERSches Gesetz :

$$\log I_0 : I = e \cdot c \cdot d$$

I_0 = Intensität des eingestrahltten Lichtes

I = Intensität des aus der Meßküvette austretenden Lichtes

e = Extinktionskoeffizient (cm^2/Mol)

c = Konzentration des lichtabsorbierenden Stoffes (Mol/ml)

d = Schichtdicke der Messküvette (cm)

Hieraus ergibt sich c :

$$c = \frac{\log I_0 - I}{e \cdot d} \quad (\text{Mol/ml}) \quad \text{Gleichung 1}$$

Führt man die gemessene Extinktion in die Gleichung ein

und berechnet auf μMol so ergibt sich :

$$c (\mu\text{Mol/ml}) = \frac{\Delta E}{10^{-6} \cdot e \cdot d} \quad \text{Gleichung 2}$$

Berücksichtigt man das Mischungsverhältnis der untersuchten Probe, so erweitert sich die Gleichung um folgende Werte :

$$c_{\text{Probe}} (\mu\text{Mol/ml}) = \frac{\Delta E \cdot V}{10^{-6} \cdot e \cdot d \cdot v} \quad \text{Gleichung 3}$$

V = Gesamtvolumen in der Küvette

v = Volumen der eingesetzten Probe

Durch Einführen des Molekulargewichtes wird die Dimension für $c_{\text{Probe}} = \mu\text{g/ml}$

$$c_{\text{Probe}} (\mu\text{g/ml}) = \frac{\Delta E \cdot V \cdot \text{MG}}{10^{-6} \cdot e \cdot d \cdot v} \quad \text{Gleichung 4}$$

Multipliziert man das Ergebnis mit den sich durch die Aufbereitung des Blutes ergebenden Verdünnungsfaktoren, so erhält man die Substratmenge pro ml Blut. Eine Extinktionsänderung von 0,01 bei einer Wellenlänge von 366 nm entspricht also einer Substratkonzentration von :

$$c_{\text{Probe}} = \frac{0,01 \cdot 3,85 \cdot 146}{3,4 \cdot 2 \cdot 3,75} = 0,22 \mu\text{g/ml Probe}$$

Der Wassergehalt des Blutes darf mit genügender Genauigkeit zu 80 % und das spezifische Gewicht des Blutes mit 1,06 angenommen werden. (BERGMAYER 8) Verdünnt man 5 ml Blut im Verhältnis 1 : 1 mit Perchlorsäure, so erhält man tatsächlich einen Extrakt von : $(5 \cdot 1,06 \cdot 0,8 + 5)$ ml. Im folgenden Arbeitsgang (siehe oben) wird noch einmal im Verhältnis 5 : 6 verdünnt, so daß sich die Verdünnungsfaktoren zusammen mit $9,24/5$ und $6/5$ ergeben. $\Delta E_{366} = 0,01$ entspricht also

einem KGS-Spiegel im Blut von $0,22 \cdot 9,24/5 \cdot 6/5 \mu\text{g/ml}$ oder $0,048 \text{ mg\%}$.

In der Praxis erübrigt sich die Ausrechnung jeder einzelnen Messung, da für die Extinktionen bei 366 nm die jeweiligen Werte tabellarisch zusammengestellt den Testsätzen der Firma Boehringer beigelegt sind.

B.) Brenztraubensäure

Die BTS-Bestimmung entspricht in ihrer technischen Durchführung weitgehend der KGS-Bestimmung, so daß Einzelheiten dort nachzulesen sind.

Der entweißte Blutextrakt wurde folgendermaßen weiterverarbeitet :

1.) 3 ml des Extraktes wurden mit 1 ml einer 1,1 M Dikaliumhydrogenphosphat-Lösung versetzt und 10 min oder mehrere Stunden (siehe bei KGS-Bestimmung) in eine Tiefkühltruhe gestellt.

2.) Auftauen des Gemisches, filtrieren

3.) Einstellen des Filtrats auf 25°C im Wasserbad

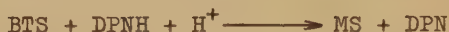
4.) 2 ml Filtrat wurden mit Vollpipette in eine Glasküvette von 1 cm Schichtdicke pipettiert.

5.) Mit einer 0,1 ml Blutzuckerpipette wurden 0,05 ml einer 0,012 M DPNH-Lösung dazugegeben und anschließend die Ausgangsextinktion E_1 gemessen.

6.) Zum Auslösen der Reaktion wurden 0,05 ml einer 75 mg%-igen Lactatdehydrogenase-Suspension (LDH) mit einem Plastikspatel eingemischt und der Endwert nach genau 5 min abgelesen. $E_1 - E_2 = \Delta E$

BERECHNUNG

Aus der Reaktionsgleichung (27,28,30,38,58,82)



ersieht man,daß pro Mol BTS ein Mol DPNH umgesetzt wird.

Die Gleichung 4 der KGS-Berechnung gilt allgemein für DPNH verbrauchende Reaktionen bei 25°C,so daß sich c_{Probe} durch Einsetzen der Küvettenvolumina und des Molekulargewichtes der BTS ergibt :

$$c_{\text{Probe}} = \frac{0,01 \cdot 2,1 \cdot 88}{3,4 \cdot 1 \cdot 2,0} = 0,272 \mu\text{g/ml Probe}$$

Die Berechnung der Verdünnungsfaktoren erfolgt auf die gleiche Weise wie bei der KGS.

C.) L (+)-Milchsäure

Die Milchsäurebestimmungen wurden von wenigen Ausnahmen abgesehen direkt nach der Blutentnahme durchgeführt.

Durch die Umkehrung der Reaktion



läßt sich die MS über die DPN-Reduktion quantitativ erfassen."Milchsäuredehydrogenase katalysiert in umkehrbarer Reaktion die Gleichgewichtslage

$$\frac{[\text{Pyruvat}] \cdot [\text{DPNH}] \cdot [\text{H}^+]}{[\text{Lactat}] \cdot [\text{DPN}]} \quad " \quad (\text{Zitat : } \underline{\text{HORN}} \text{ u.a. } 30;38,58)$$

Dies geschieht jedoch nur im alkalischen Milieu bei geringer BTS-Konzentration (HORN u.a.30),so daß die sich bildende BTS aus dem Reaktionsgleichgewicht entfernt werden muß.

Der Bestimmungsansatz wurde wie folgt zusammengestellt.Der zu dieser Bestimmung notwendige Leerwertansatz

ist den jeweiligen Schritten entsprechend in Klammern beigelegt.

1.) In Reagenzgläser wurden mit einer 2 ml Vollpipette je 2 ml eines 0,5 M Glycinpuffer - 0,4 M Hydrazin - Gemisches von pH 9 pipettiert.

(Leerwert : ebenfalls 2 ml)

2.) Mit einer 0,1 ml Blutzuckerpipette wurden 0,1 ml des entweißten Blutextraktes sorgfältig abgemessen und hinzugelegt.

(Leerwert : 0,1 ml 3,5 % ige Perchlorsäure)

3.) Es wurden 0,03 ml einer 0,2 % igen Lactatdehydrogenase (LDH) ebenfalls mit Blutzuckerpipette eingemischt.

(Leerwert : 0,03 ml LDH)

4.) 0,2 ml einer 0,027 M DPN-Lösung brachten die Reaktion in Gang.

(Leerwert : 0,2 ml DPN)

Das Reaktionsgemisch wurde für genau eine Stunde im thermostatkontrollierten Wasserbad von 25° C inkubiert, dann in bereitstehende Küvetten von 1 cm Schichtdicke umgegossen. Es wurde nun die Extinktion des Leerwertes E_L gemessen und von der Extinktion der Probe E_P abgezogen.

$$E_P - E_L = \Delta E$$

BERECHNUNG

Die Voraussetzungen für die Berechnung sind die gleichen wie bei der KGS- und BTS-Bestimmung. Für E_{366} von 0,100 errechnet sich die Substratkonzentration in der vorgelegten Probe mit $c_{\text{Probe}} = 61,68 \mu\text{g/ml}$ und der Verdünnungsfaktor mit 1,848. Im Vollblut ergibt sich somit eine Konzentration von 114,0 $\mu\text{g/ml}$ oder 11,4 mg%.

STATISTISCHE METHODIK

Für die einzelnen Versuchstage wurde statistisch errechnet :

1.) der Durchschnittswert $\bar{x}$

2.) die Standardabweichung des Mittelwertes $s_{\bar{x}}$

Folgende Formeln liegen der Berechnung zugrunde :

Durchschnittswert der Einzelwerte : $\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n}$
(n = Zahl der Fälle pro Tag)

Varianz der Einzelwerte : $s_x^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}$

Standardabweichung der Einzelwerte : $s_x = \sqrt{s_x^2}$

Standardabweichung des Mittelwertes : $s_{\bar{x}} = \frac{s_x}{\sqrt{n}}$

Zur Prüfung, ob zwischen den einzelnen Untersuchungsperioden und der Vorperiode wesentliche, d.h. über den Zufall hinausgehende Unterschiede vorhanden waren, wurde der t-Test für verbundene Stichproben angewandt. Dabei benutzten wir folgende Formeln :

Durchschnittswerte der Differenzen (d_i)
zwischen den Vergleichswerten :

$$\bar{d} = \frac{\sum_{i=1}^n d_i}{n}$$

Varianz :

$$s_d^2 = \frac{\sum_{i=1}^n (d_i - \bar{d})^2}{n - 1}$$

Standardabweichung :

$$s_d = \sqrt{s_d^2}$$

Standardabweichung
des Mittelwertes :

$$s_{\bar{d}} = \frac{s_d}{\sqrt{n}}$$

Testgröße :

$$t = \frac{\bar{d}}{s_{\bar{d}}}$$

Wir betrachteten ein Ergebnis als signifikant, wenn die
Irrtumswahrscheinlichkeit höchstens 5 % betrug.

$P \leq 0,05 = 5 \%$. P wird abgelesen aus Geigy - Tabellen in
Abhängigkeit von Freiheitsgraden. (F = Zahl der Differenzen
minus 1)

ERGEBNISSE

Wie schon erwähnt, entnahmen wir pro Patient 8 Blutproben : eine am Tage vor der Operation, eine direkt nach der Operation und an den folgenden 6 Tagen jeweils eine Probe. Der praeoperative Wert dient als Ausgangswert, an dem etwaige Veränderungen des Säureblutspiegels zu messen sind. Er kann jedoch mit den in der Literatur angegebenen Normalwerten nur bedingt verglichen werden. Diese schwanken für α -Ketoglutar Säure je nach Autor zwischen 0,13 mg% und 0,23 mg%.

Tabelle 3 : KGS-Normalwerte in mg%

Autor	Fallz.	Streubreite	Mittelw. ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)	Literatur Nr.
<u>BAUER</u>	12	0,06 - 0,18	0,13 $\pm$ ----	4
<u>STROHMEIER</u> u.a.	--	----	0,14 $\pm$ 0,05	76
<u>ZELNICEK</u>	--	----	0,15 $\pm$ 0,07	85
<u>KYANK</u>	20	0,103- 0,204	0,154 $\pm$ 0,007	41
<u>EL HAWARY</u> u.a.	--	0,13 - 0,24	0,16 $\pm$ ----	19
<u>SEITZ</u> u.a.	35	----	0,17 $\pm$ ----	70
<u>LAUDAHN</u>	38	0,110- 0,280	0,195 $\pm$ ----	44
<u>BUFFA</u> u.a.	--	----	0,211 $\pm$ 0,023	14
<u>REDETZKI</u> u.a.	--	----	0,23 $\pm$ 0,081	61

Unsere eigenen Untersuchungen ergaben bei 30 Patienten einen Durchschnittswert von 0,23 mg%, wobei sich die Einzelwerte in den weiten Grenzen von 0,08 mg% und 0,50 mg% bewegten. Allerdings wird auch schon von DAWSON u.a. (17) auf eine weite Streuung der KGS-Werte hingewiesen. Schlüsselt man unsere praeoperativen Werte auf nach der von

uns vorgenommenen Einteilung in schwere, mittelschwere und leichte Operationen, so belaufen sich die Werte auf :

Gruppe 1 : 0,25 mg% $\pm$ 0,03

Gruppe 2 : 0,21 mg% $\pm$ 0,04

Gruppe 3 : 0,23 mg% $\pm$ 0,04

Der Vorwert der Gruppe 1 erwies sich nicht als signifikant größer gegenüber den Werten der Gruppe 2 und 3 und kann somit nur als zufälliges Ergebnis der Streuung der Durchschnittswerte von Gruppe 1 bis 3 angesehen werden.

Über die zahlreichen Veröffentlichungen der Normalwerte des BTS-Gehaltes im Blut des Menschen vermag wiederum eine Tabelle den besten Überblick zu geben.

Tabelle 4 : BTS-Normalwerte in mg%

Autor	Fallz.	Streubreite	Mittelwert ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)	Literatur Nr.
<u>ZELNICEK</u>	--	----	0,41 $\pm$ 0,11	85
<u>EL HAWARY</u> u.a.	--	0,26 - 0,69	0,44 $\pm$ ----	19
<u>PLATT</u> u.a.	--	----	0,50 $\pm$ ----	59
<u>LAUDAHN</u>	38	0,300- 0,800	0,550 $\pm$ ----	44
<u>TSIRIMBAS</u> u.a.	21	----	0,56 $\pm$ 0,22	78
<u>STARK</u> u.a.	20	0,42 - 0,77	0,58 $\pm$ 0,022	75
<u>KYANK</u>	46	0,252- 0,959	0,64 $\pm$ 0,025	40
<u>BELZ</u>	--	----	0,72 $\pm$ ----	7
<u>JOHANNISMEIER</u> u.a.	--	----	0,73 $\pm$ ----	34
<u>MARKEES</u> u.a.	--	----	0,74 $\pm$ ----	55
<u>LU</u>	--	----	0,77 $\pm$ ----	47
<u>STROHMEIER</u> u.a.	--	----	0,77 $\pm$ 0,19	76
<u>FRIEDBERG</u> u.a.	10	0,60 - 1,20	0,85 $\pm$ ----	24
<u>BUFFA</u> u.a.	--	----	0,87 $\pm$ 0,227	14
<u>KIPPING</u>	--	0,70 - 1,30	0,99 $\pm$ ----	37
<u>SCHIEWE</u>	--	----	1,00 $\pm$ ----	67
<u>KÄSER</u>	--	0,50 - 1,80	1,06 $\pm$ ----	35

Nach HÜGIN (31), LASCH (43) und MARKEES (48) schwankt der BTS-Gehalt des Gesunden zwischen 0,6 und 1,0 mg%.

Unsere eigenen Untersuchungen ergaben bei 30 Patienten einen Tag vor der Operation einen durchschnittlichen BTS-Gehalt von 0,85 mg% und für die einzelnen Gruppen :

Gruppe 1 : 0,91 mg% $\pm$ 0,06

Gruppe 2 : 0,80 mg% $\pm$ 0,08

Gruppe 3 : 0,85 mg% $\pm$ 0,10

Die Grenzwerte lagen mit 0,43 mg% bis 1,27 mg% in einem Bereich, der mit den in der Literatur angegebenen Messungen gut übereinstimmt (24,31,37,48).

FUSS (25) referierte mehrere Autoren, die den MS-Gehalt im Blut gesunder Versuchspersonen untersucht hatten. Diese sind in Tabelle 5 unter der Literaturnummer 25 mitberücksichtigt.

Tabelle 5 : Lactat-Normalwerte in mg%

Autor	Fallz.	Streubreite	Mittelwert	Literatur Nr.
<u>HOCHREIN</u> u.a.	--	----	7,50	25
<u>EISFELD</u> u.a.	120	6,5 - 14,4	10,70	18
<u>SÖLING</u> u.a.	--	6,0 - 12,0	----	74
<u>VALENTIN</u>	--	----	11,06	25
<u>LAUDAHN</u>	30	9,0 - 16,0	12,77	44
<u>PALOMBA</u> u.a.	74	----	12,80	57
<u>FUSS</u>	--	----	13,00	25
<u>COLLAZO</u> u.a.	--	----	14,20	25

Der von uns bestimmte Milchsäuregehalt beträgt bei 30 Patienten durchschnittlich 14,4 mg%. Auch bei diesen

Messungen ist eine bemerkenswerte Streuung der Einzelwerte zwischen 33,9 mg% und 6,4 mg% zu beobachten. Auf die drei Gruppen bezogen ergeben sich folgende Werte :

Gruppe 1 : 14,1 mg% $\pm$ 2,56

Gruppe 2 : 14,8 mg% $\pm$ 2,60

Gruppe 3 : 14,4 mg% $\pm$ 1,17

KGS, BTS und MS nach der Operation

In Gruppe 1 und Gruppe 2 zeigen die von uns untersuchten Säuren folgendes etwa gleichartiges Verhalten (s. Abb. 3) :

- 1.) Gegenüber dem praeoperativen Wert steigen die Säurespiegel am Operationstag zu einem ersten Gipfel an.
- 2.) Am zweiten Tag, spätestens am 3. Tag folgt ein Abfall, der sich um den Normalwert bewegt und teilweise darunter liegt.
- 3.) Am 4. Tag wird für KGS und BTS ein zweiter Gipfel deutlich, der teilweise ein höheres Niveau zeigt als der erste Gipfel, während die Milchsäurewerte nach einem Abfall unter das Ausgangsniveau am 2. bzw. 3. Tag nach der Operation zum Ausgangspunkt zurückkehren.

In der Gruppe 3 läßt sich kein einheitliches Verhalten von KGS, BTS und MS nachweisen. Die KGS- und BTS-Werte schwanken ohne deutliche Abweichungen um den Mittelwert. Die Lactatwerte dieser Gruppe fallen von einem praeoperativen Wert von 14,4 mg% auf 11,3 mg% am 2. Tag ab, um anschließend kontinuierlich auf 15,6 mg% anzusteigen. Auch dieses Verhalten der MS darf nur als eine zufällige Schwankung angesehen

werden. Die Besonderheiten und Signifikanzen dieses Schemas seien im folgenden beschrieben :

Bei schweren Operationen lassen sich die Abweichungen der KGS- und BTS-Ergebnisse von dem Vorwert statistisch nicht sichern, obwohl der BTS-Spiegel des Operationstages mit 1,18 mg% ca. 30 % über dem praeoperativen Wert von 0,91 mg% liegt. Der Lactatwert steigt in dieser Gruppe von 14,1 mg% auf 20,1 mg% am Operationstag und erweist sich mit $P < 0,05$ als signifikant erhöht.

Der zweite Gipfel von KGS und BTS in der 1. Gruppe ist ebenfalls nicht signifikant erhöht gegenüber dem Vorwert.

Der KGS-Spiegel der Gruppe 2 erreicht am 1. Tag nach der Operation sein erstes Maximum. Obwohl dieses mit 0,32 mg% gegenüber 0,21 mg% des Vorwertes ca. 50 % höher liegt, ist auch hier eine statistische Sicherung des Anstiegs nicht möglich. Der zweite Anstieg der KGS-Werte in Gruppe 2 ist bereits am 3. Tag statistisch sicher erhöht ($P < 0,05$) und erreicht am 4. Tag sein Maximum ($P < 0,01$). Die absoluten Werte steigen von 0,21 mg% über 0,29 mg% auf 0,33 mg%. Auch am 5. Tag zeigt sich noch ein relativ hoher Wert, der mit 0,29 mg% und $P = 0,05$ signifikant vom Vorwert abweicht.

Die BTS-Werte steigen am Op. Tag und 1. Tag gegenüber 0,80 mg% auf 0,93 mg% ($P > 0,05$). Der zweite Anstieg ist bereits am 3. Tag statistisch signifikant und erreicht am 5. Tag seinen Gipfel mit 1,08 mg% ($P = 0,01$). Auch am 6. Tag liegt der BTS-Spiegel deutlich über dem Vorwert ($P \leq 0,05$). Der Milchsäurewert dieser Gruppe zeigt am Op. Tag einen recht deutlichen jedoch nicht signifikanten Anstieg von

14,8 mg% auf 18,5 mg%. Nach einem Abfall auf 10,3 mg% am 2.Tag ($P > 0,05$) steigt der Wert erneut auf das Ausgangsniveau an.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sich bei schweren Operationen ein signifikanter MS-Anstieg am Operationstag nachweisen läßt, die α -Ketoglutarsäure in Gruppe 2 am 3., 4. und 5.Tag signifikant erhöht ist gegenüber dem Vorwert und die Brenztraubensäure in dieser Gruppe am 3., 4., 5. und 6.Tag ebenfalls einen signifikanten Anstieg zeigt. Ein Abfall der Werte unter den Ausgangswert läßt sich in keinem Fall sichern.

DISKUSSION DER PRAEOPERATIVEN WERTE

Es wurde bereits darauf hingewiesen, daß unsere praeoperativen Werte nicht ohne weiteres als Normalwerte angesehen werden dürfen, da die die Operation fordernde Erkrankung von sich aus den praeoperativen Säurespiegel in einer uns nicht nachprüfbaren Weise mitbestimmt haben kann. Aus Tabelle 1 geht hervor, daß über ein Drittel unserer Patienten wegen eines malignen Tumors zur Operation kamen. Die dem Tumorgewebe eigenen Stoffwechselleistungen, nämlich das Überwiegen der Glykolyse trotz normaler Sauerstoffaufnahme des Gewebes, wiesen WARBURG u.a. (83) schon 1924 nach. Im Rahmen unserer Arbeit stellt sich die Frage, inwieweit durch die vermehrte Produktion von BTS und MS im Tumorgewebe der Blutspiegel der Carcinompatienten beeinflusst wird.

VON EULER u.a. (21) fanden bei Ratten mit JENSEN-Sarkom - Implantaten BTS-Werte, die das 3 bis 4 fache des Blutspiegels vergleichbarer Normaltiere erreichten. Beim Menschen konnten VON EULER u.a. (20) jedoch nur geringfügige BTS-Erhöhungen nachweisen, was sie damit begründeten, daß die Tumormassen beim Menschen im Verhältnis zu dem gesamten Körpergewicht ein wesentlich geringeres Ausmaß erreichen. KYANK und Mitarb. (42) wiesen darauf hin, daß nur dann eine Hyperpyruviämie aufträte, wenn das Tumorgewebe mehr als 3% des Körpergewichtes ausmache, was einer Tumorgroße entspräche, die beim Menschen im allgemeinen nicht beobachtet würde. Sie untersuchten 17 Patienten (3 x Corpus Ca, und 14 x Collum Ca meist II⁰ und III⁰) und fanden einen BTS-Blutspiegel von durchschnittlich 0,696 mg%, der völlig im Norm-

bereich ihre Voraussetzungen bestätigte. Diese Untersuchungen waren für uns von besonderem Interesse, da es sich um ein dem unseren vergleichbares Patientengut handelte.

Den Angaben von LASCH (43), der bei 3 Carcinomfällen Erhöhungen der BTS über 1,0 mg% fand, kann wegen der geringen Fallzahl keine eindeutige Aussagekraft beigemessen werden.

Nach Ausschluß anderer den Stoffwechsel verändernder Erkrankungen konnten TSIRIMBAS und Mitarb. (78) bei 41 Carcinompatienten eine signifikante BTS-Erhöhung auf durchschnittlich 0,85 mg% nachweisen, gegenüber 0,56 mg% bei 21 gesunden Kontrollpersonen. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch KIPPING (37), der bei 20 Carcinompatienten einen deutlich erhöhten BTS-Spiegel fand. EISFELD und Mitarb. (18) untersuchten die arteriellen Blutwerte für BTS und MS und beobachteten bei Patienten mit malignen Tumoren und malignen Blutkrankheiten einen BTS-Wert im hohen Normbereich und einen MS-Spiegel von 9,1 mg% gegenüber dem Mittelwert gesunder Patienten von 10,7 mg%.

Unsere eigenen Untersuchungen ergaben zwar einen im Durchschnitt höheren praeoperativen KGS- und BTS-Wert der Gruppe 1 (durchweg Carcinompatienten) gegenüber den Werten der Gruppe 2 und 3, aber die großen Schwankungen der Einzelwerte erlauben es nicht, hier einen tatsächlich vermehrten KGS- und BTS-Gehalt des Blutes auf Grund der besonderen Stoffwechselleistungen der Carcinome anzunehmen. Unsere Ergebnisse stimmen darin mit der Untersuchung von KYANK und Mitarb. (42) gut überein. Der Milchsäurewert der Gruppe 1

liegt ähnlich den Werten von EISFELD und Mitarb. (18) mit 14,1 mg% gegenüber 14,8 mg% in Gruppe 2 und 14,4 mg% in Gruppe 3 geringfügig unter dem zu erwartenden Vorwert, was jedoch einer statistischen Überprüfung nicht stand hält. In der Arbeit von GITELSON und Mitarb. (26) wurde darauf hingewiesen, daß bei 13 von 17 Patienten am Morgen vor der Operation höhere BTS-Werte auftraten als an den Tagen zuvor. Diese Hyperpyruviämie, die nur auf die psychische Belastung der Patienten zurückzuführen war, betrug im Durchschnitt sogar 52 % des Ausgangswertes. Auch KÄSER (35) gibt einen praeoperativen Wert an von durchschnittlich 1,06 mg%, wobei seine Einzelwerte einen Streubereich von 0,5 - 1,8 mg% aufweisen. Ebenso liegt der Nüchternwert von SCHIEWE (67), dessen Proben morgens vor der Operation entnommen wurden, mit 1,0 mg% im hohen Normbereich. SCHIEWEs Einzelwerte streuen, wie er selbst betont zum Teil beträchtlich darüber.

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß der voroperative Wert nicht unbedenklich als Normal- bzw Nüchternwert bezeichnet werden darf.

DISKUSSION DER POSTOPERATIVEN WERTE

WYMER (84) glaubte, die postoperativ auftretende Acidose sei die Folge einer direkten Einwirkung des Narkotikums auf die Oxydationsvorgänge im Stoffwechsel, besonders auf die des Kohlenhydratstoffwechsels. Später fanden FEINEN und Mitarb. (23), daß alle Narkotika im System gewaschener Erythrocyten die Glykolyse beschleunigen. Dieser direkte Einfluß der Narkotika darf jedoch nicht als alleinige Ursache des postoperativen BTS- und MS-Anstieges angesehen werden, da HUTSCHENREUTER (32) und SCHIEWE (67) nachweisen konnten, daß bei einer peripheren Ganglienblockade eine BTS-Vermehrung nach Operationen praktisch wegfällt und BREWSTER u.a. (11) unter denselben Bedingungen keinen MS-Anstieg beobachten konnten.

Tatsächlich wird man für eine vermehrte Säurenbildung die Reaktion verantwortlich machen, die von HOFF (29) vegetative Gesamtumschaltung genannt wird. Diese Umschaltung ist die Antwort des Körpers auf Reize verschiedener Art, die sowohl exogen wie endogen bedingt sein können.

Von den endogen bedingten Reizen sind für uns die vom Großhirn bzw vom Sitz der Psyche ausgehenden Erregungen interessant, nämlich Affekte wie Angst oder Wut. Als exogene Reize können die verwendeten Narkotika und die durch die Operation in die Blutbahn gelangten Zelltrümmer angesehen werden. Diese Reize beantwortet der Organismus mit einer zweiphasischen Reaktion des Vegetativums, nämlich :

1. einer Erregung des Sympathikus und
2. einem anschließenden Überwiegen des Parasympathikus

Die erste Phase wird auch als Notfallsreaktion bezeichnet. Sie soll durch eine zentralnervös (Hypothalamus) ausgelöste Adrenalinausschüttung zustande kommen. Nach HOFF findet sich in dieser Phase ein Abfall der Alkalireserve, ein Anstieg des Blutzuckers und eine Beschleunigung der Stoffwechselvorgänge.

Mit dem komplexen Geschehen der vegetativen Gesamtumschaltung läßt sich die Lehre vom Adaptationssyndrom vergleichen. Die stereotype Antwort des Körpers auf exogene bzw endogene Reize (Stressor) nannte SELYE (71) den Stress. Diese Reaktion des Körpers wird vom Hypophysenvorderlappen - Nebennierenrindensystem gesteuert und kann in drei Stadien unterteilt werden :

1. die Alarmreaktion,
2. Stadium des Widerstandes,
3. Stadium der Erschöpfung.

Die Alarmreaktion wird durch eine vermehrte ACTH-Ausschüttung eingeleitet, die die Nebennierenrinde zu einer vermehrten Corticoidausschüttung anregt.

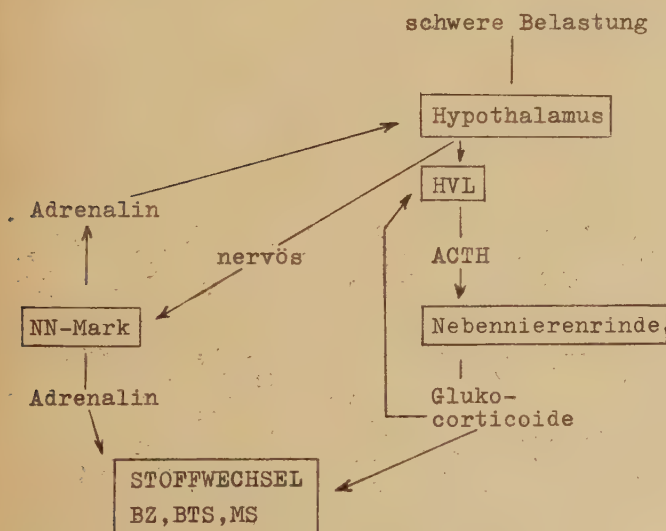
Das Adaptationssyndrom wird heute als ein Teilgeschehen der Reaktionen angesehen, die HOFF mit vegetativer Gesamtumschaltung bezeichnet hat.

Sowohl die über das vegetative Nervensystem ausgelöste Notfallreaktion als auch die humoral gesteuerte SELYEsche Alarmreaktion führen über die spezifischen Wirkungen des Adrenalins und der Glukocorticoide zu einem Anstieg des Blutzuckers und seiner Metaboliten BTS und MS.

Bei Morbus Cushing konnte SAKUNO (64) deutlich erhöhte BTS-Werte nachweisen und SIEDEK (72) beobachtete einen

vermehrten BTS- und MS-Gehalt nach ACTH- und Cortison-gaben. Unter dem Einfluß von Adrenalin kommt es zu einer Mobilisierung des Leber- und Muskelglykogens und einer Steigerung der Glykolyse, so daß eine BTS- und MS-Ver-mehrung resultieren (36). MARKEES (51) konnte bei Ratten, die mit Laevulose vorbelastet waren, durch einen zweiten unspezifischen Reiz eine BTS-Steigerung auslösen, die er als Stressorreaktion deutete.

Folgende Abbildung vermag die Reaktionen des Körpers auf den "Stressor" psychisches Trauma + Narkose + Operations-trauma am besten zu verdeutlichen :



Auf Grund dieser Regulationsvorgänge wäre also ein deutlicher Anstieg von BTS und MS zu erwarten. Bei unseren Untersuchungen blieb dieser Anstieg jedoch aus. Es konnte lediglich in Gruppe 1 ein signifikant erhöhter Milchsäurespiegel nachgewiesen werden. Wir glauben deshalb nicht, daß man für diese MS-Vermehrung das allgemein gültige Prinzip der vegetativen Gesamtumschaltung verantwortlich machen kann.

Bei Sauerstoffmangelzuständen ist der Abbau von Kohlenhydraten über den Zitratzyklus eingeschränkt zu Gunsten der nicht oxydativen Spaltung der Glukose zu Milchsäure. Die Weiterverarbeitung der MS zu Glykogen ist ohne Sauerstoff ebenfalls nicht möglich, so daß ein O_2 -Mangelzustand einen Anstau der Milchsäure bewirkt (LEIPERT und Mitarb. 46)

Bei den Patienten der Gruppe 1 fand sich nach der Operation durchweg eine Zentralisation des Kreislaufs mit kalten Extremitäten und kollabierten Venen, so daß wir einen Sauerstoffmangelzustand des Gewebes, eine zirkulatorische Hypoxie annehmen dürfen, die als Ursache der Milchsäureerhöhung nach schweren Operationen angesehen werden kann. Die bessere Kreislaufsituation nach mittelschweren und besonders nach leichten Operationen erklärt das Ausbleiben eines signifikanten MS-Anstiegs am Operationstag. Für schwere Operationen fanden wir einen MS-Wert von durchschnittlich 20,1 mg%, für mittelschwere Operationen einen von 18,5 mg% und für leichte Operationen einen von 13,3 mg%.

Es bleibt die Frage, weshalb es trotz der Stress-Situation nicht zu einer signifikanten KGS,- BTS- und MS-Vermehrung nach der Operation kommt.

Wie schon erwähnt, läßt sich ein BTS-Anstieg, der durch einen Stressor hervorgerufen wird, durch eine periphere Ganglienblockade dämpfen (11,32,66,67). Durch eine Beeinflussung der Zentrale der vegetativen Gesamtschaltung muß sich ein ähnlicher Effekt hervorrufen lassen. Die Praemedikation, die bei den von uns beschriebenen Operationen verwandt wurde, besteht zum Teil aus einem zentral dämpfenden Medikament, dem Promethazin (Atosil^R), dem außerdem eine anticholinergische und adrenolytische Wirkung zukommt (39). Das zusätzlich gegebene Dolantin^R (Pethidin) hat als Morphinabkömmling eine zentral erregende Wirkung auf das parasympathische Nervensystem (KUSCHINSKY und Mitarb. 39), so daß eine Überlagerung der sympathischen Phase der vegetativen Gesamtschaltung denkbar ist.

Ein weiterer schwerwiegender Grund für das Ausbleiben des Säureanstiegs liegt in der Narkosetechnik begründet. Zur Beseitigung einer Abwehrspannung wurden die Muskelrelaxantien d-Tubocurarin und Succinylcholin verwandt. Durch kompetitive Hemmung bzw. Depolarisation der motorischen Endplatte wird eine vollständige Lähmung der Skelettmuskulatur erreicht (39), so daß es auf diesem Wege zu einem Ausfall des wichtigsten BTS- und MS-Bildners kommt (4,19,35).

Die Praemedikation und Muskelrelaxation ermöglichen es dem Anaesthesisten mit einer flacheren Narkose zu arbeiten als

dies früher üblich war, so daß auch die glykolytische Wirkung der Narkotika an Bedeutung verloren hat.

Unter Berücksichtigung all dieser Faktoren erscheint uns das signifikante Ausbleiben einer Vermehrung der drei Säuren postoperativ und der signifikante Anstieg der Milchsäure bei schweren Operationen hinreichend erklärt.

Für KGS und BTS wurde jedoch noch ein 2. Anstieg zwischen dem 3. und 6. Tag postoperativ beobachtet, der sich bei mittleren Operationen für beide Säuren als signifikant erwies und sein Maximum stets am 4. Tag erreichte.

Ein ähnliches Untersuchungsergebnis wurde schon von GITELSON und Mitarb. (26) veröffentlicht, die einen ausgeprägten Eosinophilensturz und hohe BTS-Werte erst einige Tage nach der Operation nachweisen konnten. REHN (62) nannte als Zeichen eines Kontraschocks eine Eosinopenie, Lymphopenie und Granulozytose und konnte dieses Blutbild durch Gaben von ACTH bzw Cortison hervorrufen. REHN selbst fand jedoch nur bis zum 2. Tag postoperativ ein Absinken der Eosinophilen und anschließend einen Anstieg bis zum 7. Tag, was einem Abfall des Glukocorticoidspiegels entspricht. Auch SANDBERG und Mitarb. (65) beobachteten nur bis zu 6 Stunden nach der Operation eine submaximale Corticoidausschüttung. Diese Ergebnisse lassen einen 2. operationsbedingten Cortisolanstieg im Sinne eines Kontraschocks nicht sehr wahrscheinlich erscheinen.

Da bei mittelschweren Operationen in 8 von 10 Fällen beide Adnexen mitentfernt wurden und in Fall 17 nur eine Adnexe belassen wurde und tatsächlich nur in dieser Gruppe ein

signifikanter KGS- und BTS-Anstieg nachgewiesen werden konnte, ist es auch möglich, daß ein ursächlicher Zusammenhang zwischen der Kastration und dem Anstieg von KGS und BTS besteht. Nach UFER (79) sind Überfunktionszustände der Schilddrüse im Klimakterium häufig. Außerdem wurden nach Kastration Überfunktionszustände der Nebennierenrinde beobachtet, die sich im Tierexperiment besonders deutlich zeigten. Die bekannte Wirkung beider Hormone auf den Zuckerstoffwechsel und der grundumsatzsteigernde Effekt des Thyroxins würden die späte signifikante KGS- und BTS-Vermehrung erklären. Das Fehlen eines signifikanten Anstiegs dieser Säuren in Gruppe 1 wäre auf das weniger einheitliche Operationsgut dieser Gruppe zurückzuführen.

Zusammenfassung

An 30 Patienten, die in 3 Gruppen von je 10 Patienten entsprechend der Schwere der durchgeführten gynäkologischen Operation eingeteilt waren, wurde der α -Ketoglutarsäure-, Brenztraubensäure- und L (+)-Milchsäuregehalt des Blutes einen Tag vor der Operation, am Operationstag und an den 6 folgenden Tagen untersucht. Ein signifikanter Abfall des Säurespiegels unter den präoperativen Wert wurde in keinem Fall festgestellt. Das zum Teil statistisch signifikante Ansteigen der Werte wurde diskutiert. Der beobachtete KGS-, BTS- und MS-Anstieg war in keinem Fall so hoch, daß er von klinischem Interesse wäre und ein therapeutisches Eingreifen im Sinne einer Acidosebehandlung erübrigte sich.

Tabelle 1: Klinische Daten der untersuchten Fälle

Laufende Nummer und Alter d.Pat.	Diagnose	Art der Operation und Narkosedauer
<u>GRUPPE 1</u>		
1.) 48 Jahre	Collum Ca I ^o	Werth.Meigs 3.55 Stun
2.) 45 "	Collum Ca I ^o	Werth.Meigs 2.45 "
3.) 55 "	Collum Ca I ^o	Werth.Meigs 3.15 "
4.) 25 "	Collum Ca I ^o	Werth.Meigs 2.50 "
5.) 58 "	Collum Ca I ^o	Werth.Meigs 2.20 "
6.) 63 "	Collum Ca I ^o	Werth.Meigs 2.45 "
7.) 45 "	Collum Ca I ^o	Schauta 2.30 "
8.) 57 "	Mamma Ca	Mamma rad. 1.55 "
9.) 46 "	Mamma Ca	Mamma rad. 2.45 "
10.) 56 "	Mamma Ca	Mamma rad. 3.05 "
<u>GRUPPE 2</u>		
11.) 58 "	bds.Ovarial Ca	Abdom.tot+Adnex 2.15 "
12.) 56 "	bds.Ovarial Ca	Abdom.tot+Adnex 2.15 "
13.) 46 "	Uterus myomat.	Abdom.tot+Adnex 2.20 "
14.) 51 "	Uterus myomat.	Abdom.tot+Adnex 2.45 "
15.) 60 "	Uterus myomat.	Abdom.tot+Adnex 2.45 "
16.) 51 "	Uterus myomat.	Abdom.tot+Adnex 2.15 "
17.) 42 "	Uterus myomat.	Abdom.tot+Adnex 1.50 "
18.) 63 "	Fibrom d.Ovarien	Abdom.tot+Adnex 1.45 "
19.) 33 "	Ovarialcyste	Abdom.tot+Adnex 3.15 "
20.) 47 "	Descensus	Vag.tot+Levatorpl.1.45
<u>GRUPPE 3</u>		
21.) 24 "	Meigssyndrom	Extirp.re.Adnex 0.50
22.) 51 "	Ovarialcyste li.	Extirp.li.Adnex 2.10
23.) 66 "	Ovarialcyste li.	Extirp.li.Adnex 1.15
24.) 62 "	Totalprolaps	Neugeb.Lef.+Lab 1.55
25.) 72 "	Totalprolaps	Neugeb.Lef.+Lab 1.20
26.) 40 "	Descensus	Vord.hi.Kolp. 1.15
27.) 48 "	Descensus	Vord.hi.Kolp. 1.10
28.) 63 "	Descensus	Vord.hi.Kolp. 2.00
29.) 64 "	Descensus	Vord.hi.Kolp.+Lab 2.05
30.) 34 "	Descensus	Fothergill 1.40

Infusionen unter d.Operation

Stoffwechselwirksame Medikamente
postoperativ (in zeitlicher Reihenfolge
Op.Tag, 1., 2., 3., Tag u.s.w.)

2000 ml Blut, 500 ml Fructose	1000, 1000, 500 ml Fruc.
1500 " Blut, 1000 " Fructose	500, 500, 500 ml Fruc.
1500 " Blut, 150 " Fructose	1000, 1000 ml Fruc.
1500 " Blut, 250 " Fructose	1000, 1000 ml Fruc.
1500 " Blut, --- " ----	----, 1000 ml Fruc.
1500 " Blut, 300 " Fructose	500 ml Fruc.
2000 " Blut, --- " ----	----
1000 " Blut, --- " ----	1000, 500 ml Fruc.
1000 " Blut, 500 " Fructose	1000, 500 ml Fruc.
1500 " Blut, 500 " Fructose	1000, 1000 ml Fruc.
1500 " Blut, 500 " Fructose	500, 1000, 1000 ml Fruc.
1000 " Blut, 200 " Fructose	500 ml Fruc.
1500 " Blut, --- " ----	1000, 1000, 1000 ml Fruc.
1500 " Blut, 500 " Fructose	1000, 500, 500 ml Fruc.
1500 " Blut, 500 " Fructose	500, 1000, 1000 ml Fruc.
1500 " Blut, 500 " Fructose	1000, 1000, 1000 ml Fruc.
1500 " Blut, 500 " Fructose	1000 ml Fruc.
2000 " Blut, --- " ----	1000 ml Fruc. Prostigmin, 1000, 1000 Fruc.
1500 " Blut, 500 " Fructose	1000, 1000, 1000 ml Fruc.
---- " Blut, 500 " Fructose	----
1000 " Blut, 500 " Fructose	1000, 1000, 1000 ml Fruc.
500 " Blut, 500 " Fructose	500, 1000, 1000 ml Fruc.
---- " Blut, 500 " Fructose	----, ----, ----, 2 Amp. Prostigmin
500 " Blut, 200 " Fructose	1000, 1000, 1000 ml Fruc.
---- " Blut, 500 " Fructose	500 ml Blut 1000 ml Fruc.
1000 " Blut, --- " ----	1000, 1000, ----, 1000 ml Fruc. 500, 1000 ml Blut 500 ml Fruc.
---- " Blut, 200 " Fructose	----
---- " Blut, 500 " Fructose	----, ----, ----, 1 Amp. Doryl, Doryl, Doryl
---- " Blut, 500 " Fructose	1000 ml Fruc.
---- " Blut, 600 " Fructose	----

Tabelle 2a : KGS-Blutspiegel der untersuchten Fälle (mg%)

Pat. Nr.	-1.Tag	Op.Tag	1.Tag	2.Tag	3.Tag	4.Tag	5.Tag	6.Tag
<u>Gruppe 1</u>								
1	0,41	0,33	0,27	0,18	0,33	0,33	0,30	0,29
2	0,16	0,27	0,26	0,29	0,36	0,27	0,23	0,27
3	0,42	0,17	0,28	0,24	0,28	0,27	0,33	0,22
4	0,22	0,22	0,17	0,38	0,14	0,11	0,21	0,25
5	0,36	0,41	0,39	0,25	0,20	0,18	0,18	0,16
6	0,16	0,21	0,18	0,15	0,20	0,19	0,21	0,26
7	0,20	0,36	0,29	0,23	0,28	0,39	0,54	0,35
8	0,20	0,23	0,25	0,16	0,17	0,32	0,13	0,19
9	0,19	0,27	0,15	0,38	0,11	0,16	0,12	0,19
10	0,16	0,20	0,21	0,17	0,12	0,63	0,60	0,16
$\bar{x}$	0,25	0,27	0,24	0,24	0,22	0,29	0,29	0,23
$s_{\bar{x}}$	$\pm 0,03$	$\pm 0,02$	$\pm 0,02$	$\pm 0,03$	$\pm 0,03$	$\pm 0,05$	$\pm 0,05$	$\pm 0,02$
<u>Gruppe 2</u>								
11	0,24	0,53	0,41	0,22	0,42	0,38	0,25	----
12	0,08	0,13	0,55	0,26	0,16	0,19	0,20	0,14
13	0,18	0,23	0,18	0,22	0,21	0,26	0,20	0,19
14	0,25	0,26	0,27	0,18	0,34	0,42	0,47	0,47
15	0,49	0,25	0,24	0,30	0,32	0,40	0,33	----
16	0,11	0,12	0,14	0,20	0,25	0,20	0,18	0,19
17	0,26	0,50	0,44	0,37	0,41	0,51	0,37	0,38
18	0,20	0,25	0,45	0,35	0,36	0,35	0,44	0,25
19	0,11	0,25	0,29	0,16	0,30	0,28	0,31	0,49
20	0,14	0,09	0,18	0,20	0,16	0,27	0,19	0,08
$\bar{x}$	0,21	0,26	0,32	0,25	0,29	0,33	0,29	0,27
$s_{\bar{x}}$	$\pm 0,04$	$\pm 0,05$	$\pm 0,04$	$\pm 0,02$	$\pm 0,03$	$\pm 0,03$	$\pm 0,03$	$\pm 0,05$
<u>Gruppe 3</u>								
21	0,32	0,20	0,21	0,30	0,26	0,15	0,23	----
22	0,13	0,29	0,13	0,26	0,23	0,38	0,29	----
23	0,28	0,27	0,20	0,26	0,19	0,20	0,17	0,16
24	0,18	0,20	0,14	0,17	0,19	0,16	0,15	0,18
25	0,19	0,20	0,15	0,20	0,23	0,19	----	----
26	0,20	0,18	0,15	0,14	0,16	0,16	0,17	----
27	0,50	0,15	0,26	0,23	0,27	0,18	0,16	0,20
28	0,19	0,14	0,23	0,20	0,18	0,30	0,29	0,13
29	0,16	0,14	0,18	0,21	0,33	0,44	0,29	0,37
30	0,12	0,14	0,12	0,17	0,25	0,15	0,07	0,14
$\bar{x}$	0,23	0,19	0,18	0,21	0,23	0,23	0,20	0,20
$s_{\bar{x}}$	$\pm 0,04$	$\pm 0,02$	$\pm 0,01$	$\pm 0,02$	$\pm 0,02$	$\pm 0,03$	$\pm 0,03$	$\pm 0,04$

 = signifikant zur Vorperiode (-1.Tag)

Tabelle 2b : BTS-Blutspiegel der untersuchten Fälle (mg%)

Pat. -1.Tag Op.Tag 1.Tag 2.Tag 3.Tag 4.Tag 5.Tag 6.Tag
Nr.

Gruppe 1

1	1,09	1,48	1,47	0,82	1,12	1,12	0,92	1,51
2	1,24	1,17	1,07	1,09	1,18	0,95	1,00	1,04
3	0,86	1,36	0,64	0,72	0,90	1,32	0,85	0,83
4	0,72	0,77	0,67	0,70	0,45	0,84	0,83	0,93
5	0,87	1,09	0,86	0,88	0,83	0,81	0,77	0,57
6	0,80	1,69	0,85	0,65	0,89	0,76	0,54	0,51
7	0,93	2,39	3,19	0,67	0,75	0,95	0,89	0,95
8	1,15	0,65	1,02	0,96	0,90	1,45	1,44	0,72
9	0,61	0,81	0,64	0,93	0,45	0,86	0,54	0,84
10	0,80	0,43	1,02	0,50	1,32	0,87	1,50	0,59
$\bar{x}$	0,91	1,18	1,14	0,79	0,88	0,99	0,93	0,85
$s_{\bar{x}}$	$\pm 0,06$	$\pm 0,18$	$\pm 0,24$	$\pm 0,06$	$\pm 0,09$	$\pm 0,07$	$\pm 0,10$	$\pm 0,09$

Gruppe 2

11	1,02	0,91	0,91	0,79	1,01	1,04	1,39	----
12	0,55	0,64	0,99	0,62	0,56	0,71	0,77	0,80
13	0,75	0,78	0,68	0,85	0,86	1,11	1,14	1,58
14	0,69	0,87	0,90	0,83	0,76	1,54	1,43	1,36
15	1,33	1,60	1,32	1,51	1,93	1,11	1,27	----
16	0,99	0,62	0,84	0,77	0,84	0,96	0,97	1,02
17	0,58	0,96	0,88	0,87	0,92	1,23	0,84	0,91
18	0,95	1,09	1,30	1,03	1,05	1,39	1,53	1,20
19	0,61	1,03	0,62	0,88	0,96	0,73	0,70	1,16
20	0,54	0,79	0,83	0,47	0,70	0,97	0,55	0,35
$\bar{x}$	0,80	0,93	0,93	0,86	0,96	1,08	1,06	1,05
$s_{\bar{x}}$	$\pm 0,08$	$\pm 0,09$	$\pm 0,07$	$\pm 0,09$	$\pm 0,12$	$\pm 0,08$	$\pm 0,11$	$\pm 0,13$

Gruppe 3

21	0,84	0,72	0,69	0,72	1,45	1,06	0,54	----
22	0,48	1,41	0,54	1,06	0,79	0,91	1,02	----
23	0,65	0,58	1,00	1,09	0,62	0,55	0,41	0,80
24	0,76	1,39	0,61	0,58	0,89	0,86	0,89	1,30
25	1,09	1,02	0,69	0,75	1,20	0,72	----	----
26	0,62	0,86	0,86	0,86	0,80	0,73	0,84	----
27	1,27	0,58	0,83	0,95	1,68	1,08	1,16	1,35
28	1,21	0,90	0,68	0,66	0,54	0,63	0,56	0,40
29	1,17	1,10	1,02	0,95	0,88	1,59	1,37	1,08
30	0,43	0,94	1,07	1,09	0,89	0,98	1,16	0,86
$\bar{x}$	0,85	0,95	0,80	0,87	0,97	0,91	0,88	0,97
$s_{\bar{x}}$	$\pm 0,10$	$\pm 0,09$	$\pm 0,06$	$\pm 0,06$	$\pm 0,11$	$\pm 0,09$	$\pm 0,11$	$\pm 0,15$

 = signifikant zur Vorperiode (-1.Tag)

Tabelle 2c : Lactat-Blutspiegel der untersuchten Fälle (mg%)

Pat. -1.Tag Op.Tag 1.Tag 2.Tag 3.Tag 4.Tag 5.Tag 6.Tag
Nr.

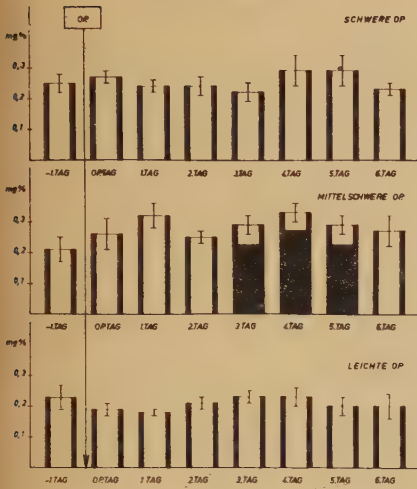
<u>Gruppe 1</u>								
1	33,9	35,3	15,3	11,3	10,8	9,4	11,8	15,9
2	10,6	20,1	13,0	16,6	7,5	6,4	10,2	8,2
3	9,2	17,9	14,1	6,0	8,7	5,9	11,2	18,5
4	7,3	8,3	7,1	7,9	6,5	13,5	15,5	23,6
5	10,5	18,5	14,9	15,8	15,3	12,6	13,9	21,5
6	12,0	26,7	11,8	8,9	14,6	12,7	9,3	8,7
7	22,7	34,5	9,7	18,3	6,6	11,2	23,4	6,8
8	12,9	11,3	18,1	24,7	24,7	25,3	13,8	9,1
9	10,6	11,6	7,8	15,3	7,8	7,5	9,5	10,0
10	11,1	16,3	15,9	11,8	14,1	34,7	34,7	13,2
$\bar{x}$	14,1	20,1	12,8	13,7	11,7	13,9	15,3	13,6
$s_{\bar{x}}$	$\pm 2,56$	$\pm 2,97$	$\pm 1,15$	$\pm 1,77$	$\pm 1,80$	$\pm 2,90$	$\pm 2,52$	$\pm 1,90$
<u>Gruppe 2</u>								
11	15,5	13,0	14,5	9,9	15,7	9,8	18,1	----
12	14,0	11,9	14,6	11,4	11,1	8,7	11,3	10,8
13	6,4	31,3	11,2	8,2	11,8	22,3	8,8	11,3
14	11,8	21,5	11,1	7,8	12,0	6,9	33,4	21,7
15	12,1	21,2	14,1	14,1	31,6	15,2	12,6	----
16	28,6	14,7	16,3	15,3	7,0	9,4	19,7	6,5
17	13,4	19,2	32,4	11,2	11,3	17,1	10,6	14,7
18	6,6	18,1	12,7	11,1	16,9	14,7	14,3	14,3
19	30,0	21,7	16,0	6,8	7,4	9,4	8,7	13,3
20	9,2	12,4	7,6	6,9	11,6	8,9	11,1	13,3
$\bar{x}$	14,8	18,5	15,1	10,3	13,6	12,2	14,9	13,2
$s_{\bar{x}}$	$\pm 2,60$	$\pm 1,88$	$\pm 2,10$	$\pm 0,92$	$\pm 2,21$	$\pm 1,54$	$\pm 2,36$	$\pm 1,52$
<u>Gruppe 3</u>								
21	11,2	17,2	11,8	11,6	18,9	13,5	9,8	----
22	21,9	25,3	8,7	19,7	9,4	14,1	13,6	----
23	13,4	7,3	15,9	12,0	13,6	15,1	13,9	14,8
24	13,6	9,2	11,6	6,7	13,7	9,4	12,4	14,6
25	15,7	7,0	9,4	7,7	15,9	20,1	----	----
26	10,8	11,8	10,1	10,6	13,2	11,2	12,0	----
27	17,8	6,5	9,4	8,8	12,2	14,1	27,2	14,7
28	16,9	15,3	12,4	5,9	7,3	7,1	7,4	11,2
29	12,6	12,5	21,3	17,9	10,5	14,2	15,3	17,5
30	9,9	21,3	12,0	12,5	10,6	15,9	15,8	21,0
$\bar{x}$	14,4	13,3	12,3	11,3	12,5	13,5	14,2	15,6
$s_{\bar{x}}$	$\pm 1,17$	$\pm 2,02$	$\pm 1,20$	$\pm 1,44$	$\pm 1,05$	$\pm 1,14$	$\pm 1,85$	$\pm 1,35$

= signifikant zur Vorperiode (-1.Tag)

Das Verhalten von KÖS nach gynäkologischen

Operationen.

(Mittelwerte)



Das Verhalten von BTS nach gynäkologischen

Operationen.

(Mittelwerte)

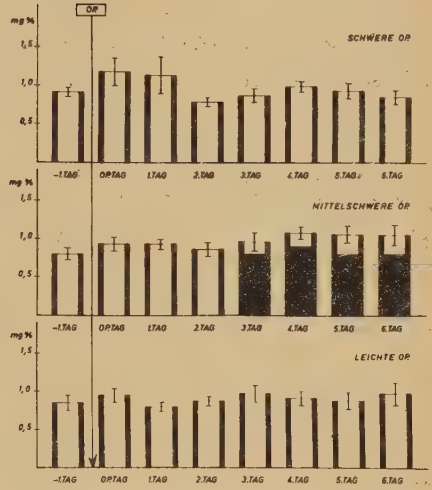


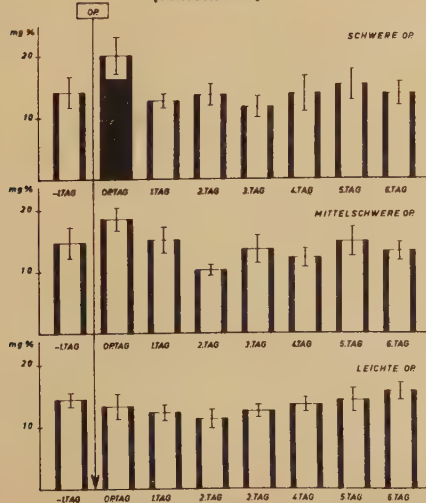
Abb. 3

Schwarze Säule = Mittelwert signifikant erhöht gegen Vorperiode

Das Verhalten von MS nach gynäkologischen

Operationen.

(Mittelwerte)



LITERATURVERZEICHNIS

- 1.) ALSLEV, J. Über den Einfluß der Brenztrauben-
MÖCKEL, W. säure und Milchsäure auf die Alkali-
 reserve Klin.Wschr. 561-64 (1953)
- 2.) AMATUZIO, D.S. A Study of Pyruvic Acid in the Blood
NESBITT, S. and Spinal Fluid of Patients With
 Liver Disease With and Without Hepatic
 Coma J.Clin.Invest. 29, 1486-90 (1950)
 Ref: Kgr.Zbl.ges.inn.Med. 135, 179 (1952)
- 3.) BARTH, G. Das Verhalten der Brenztraubensäure,
BESENBECK, F. Milchsäure und α -Ketoglutarsäure im
 Rattenblut nach Röntgenganzkörperbe-
 strahlung Strahlenther. 119, 59-64 (1962)
- 4.) BAUER, H. Die Brenztraubensäurekonzentration im
 Blut von multiplen Sklerosen und Kon-
 trollfällen Biochem.Z. 327, 491-501
 (1956)
- 5.) BEECHER, H.K. Metabolic Effects of Anesthesia in Man
FRANCIS, L. I Acid-Base Balance During Ether Anes-
AUFINSEN, C.B. thesia J.Pharmacol.exp.Ther. 98, 38
 (1950)
- 6.) BEISENHERZ, G. Diphosphofructose-Aldolase, Phospho-
BOLTZE, H.J. glycerinaldehyd-Dehydrogenase, Milchsäure-
BÜCHER, TH. dehydrogenase, Glycerophosphatdehydro-
CZOK, R. genase und Pyruvat-Kinase aus Kaninchen-
GARBADE, K.H. muskulatur in einem Arbeitsgang
MEYER-ARENDT, E. Z.Naturforsch. 8b, 574 (1953)
PFLEIDERER, G.
- 7.) BELZ, L. Das Verhalten von Blutzucker, Brenz-
 traubensäure und Milchsäure während
 Narkose und Operation Med.Diss. (1960)
 Freiburg im Breisgau
- 8.) BERGMAYER, H.-U. Methoden der enzymatischen Analyse
 Weinheim/Bergstr. (1962) S. 5, 36, 37

- 9.) BIOCHEMISCHE ABTEILUNG DER FA. C.F.BOEHRINGER & SOEHNE GMBH MANNHEIM Die Bedeutung der Milchsäurebestimmung für Forschung und klinische Medizin Therap. Monats 2, 54 (1957)
- 10.) BOTTIGLIONI, F. Sulla pyruvicemia nella gravidanza normale Riv.Ital.Ginec. 40, 402-14 (1957)
Ref: Ber.ges.Gynäk.Geburtsh. 65, 69 (1958)
- 11.) BREWSTER, W.R.JR. BUNKER, J.P. BEECHER, H.K. Metabolic Effects of Anesthesia VI Mechanisme of Metabolic Acidosis and Hyperglycemia During Ether Anesthesia in the Dog Amer.J.Physiol 171, 37-47 (1952)
- 12.) BÜCHERL, R. BÜCHERL, E. Die Milchsäurekonzentration im Blut vor und nach Lungenpassage Klin.Wschr. 36 1078 (1958)
- 13.) BUFFA, F. CHIARLE, S. GAVOSTO, F. MARAINI, G. Encymic Determination of Pyruvic and α -Ketoglutaric Acids in the Serum of Liver Patients Progr.med. 14, 161-7 (1958)
Ref: Chem.Abstr. 54 Nr.6, 5802 b (1960)
- 14.) BUFFA, F. GAVOSTO, F. CHIARLE, S. MARAINI, G. Encymic Methods for Determining Pyruvic Acid and α -Ketoglutaric Acid Progr.med. 14, 112-17 (1958)
Ref: Chem.Abstr. 52, 12055 b (1958)
- 15.) BUONSANTO, A. DE LUCA, C. Influenza dell'anestesia sulla piruvicemia Boll.Soc.ital.Biol.sper. 28, 1765-68 (1952)
Ref: Kgr.Zbl.ges.inn.Med. 147, 215 (1953)
- 16.) CARENZA, L. ATLANTE, G. Alcunti stati iperpiruvicemia in ginecologia e loro trattamento con cocarbossilasi Clin.ostetr.ginecol 57, 181-201 (1955)
Ref: Ber.ges.Gynäk.Geburtsh. 58, 210 (1956)

- 17.) DAWSON, A.M. Blood Pyruvic-Acid and alpha-Ketoglu-
 DE GROOTE, I. taric-Acid Levels in Liver Disease and
 ROSENTHAL, W.S. Hepatic Coma Lancet 272, 392 (1957/I)
 SHERLOCK, S.

- 18.) EISFELD, G. Das Verhalten des arteriellen Milch-
 JULICH, H. säure-, -Brenztraubensäure- und Citronen-
 säurespiegels bei Gesunden und Kranken
 Arch.klin.Med. 205, 176 (1958)

- 19.) EL HAWARY, M.F.S. Separation and Estimation of Blood
 THOMPSON, R.H.S. Keto Acids by Paper Chromatography
 Biochem.J 53, 340-7 (1953)

- 20.) VON EULER, H. Brenztraubensäure-Gehalt des Blutes
 HÖGBERG, B. krebskranker Tiere während Zunahme
 SÄGBERG, I. und Rückgang experimenteller Tumoren
 Hoppe Seylers Z.physiol.Chem.
 274, 285 (1942)

- 21.) VON EULER, H. Einfluß von Hormonpräparaten auf den
 SÄGBERG, I. Brenztraubensäure-Gehalt des Blutes
 VON EULER, B. und die Geschwulstentwicklung bei
 sarkomtragenden Ratten Hoppe Seylers
 Z.physiol.Chem 270, 125-40 (1941)

- 22.) FEINEN, F.J. Über eine Wirkung von Cytochrom-C bei
 KEIL, E. der Narkose Anaesthesist 2, 176-9
 (1953)

- 23.) FEINEN, F.J. Zur Frage der Wirkung der Narkotika
 KEIL, E. auf die Glykolyse
 Anaesthesist 3, 204-5 (1954)

- 24.) FRIEDBERG, V. Untersuchungen der Brenztraubensäure
 DIEMER, K. in der Schwangerschaft.
 Gynaecologia (Basel) 138, 413-24 (1954)

- 25.) FUSS, H. Über Störungen des Kohlenhydrathaus-
 halts bei der Narkose. I Der Blutmilch-
 säurespiegel bei der Äthernarkose des
 Hundes Z.exper.Med. 72, 313-36 (1930)

- 26.) GITELSON, S.
TIBERIN, P. Effects of Emotional Stress on the
Blood Pyruvic Acid Level
Acta endocrinol. (Copenh.) 11, 345-50
Ref: (1952)
Kgr. Zbl. ges. inn. Med. 146, 135 (1953)
- 27.) HESS, B. Über eine kinetisch-enzymatische Be-
stimmung der L (+)-Milchsäure im
menschlichen Serum und anderen biolo-
gischen Flüssigkeiten
Biochem. Z. 328, 110 (1956)
- 28.) HESS, B. Bemerkungen zur Bestimmung der Brenz-
traubensäure im menschlichen Serum
Klin. Wschr. 33, (1955) 540
- 29.) HOFF, F. Klinische Physiologie und Pathologie
S. 649-51 6. Aufl. Stuttgart (1962)
- 30.) HORN, H. D.
BRUNS, F. H. Quantitative Bestimmung von L (+)-
Milchsäure mit Milchsäuredehydrogenase
Biochem. biophys. Acta 21, 378 (1956)
- 31.) HÜGIN, W. Beitrag zur Therapie der narkosebe-
dingten Säureanhäufung
Anaesthesist 2, 193-6 (1953)
- 32.) HUTSCHENREUTER, K. Zum Problem der postnarkotischen
Acidose in der Alterschirurgie
Deu. Z. Chir. bzw. Langenbecks Arch. klin.
Chir. 287, 167-70 (1957)
- 33.) HUTSCHENREUTER, K. Die postoperative Cocarboxylase-Thera-
pie unter Kontrolle des Brenztrauben-
säure-Blutspiegels
Anaesthesist 6, 268-70 (1957)

- 34.) JOHANNISMEIER, K. Zur Frage der Beschleunigung des Blut-
REDETZKI, H. alkoholabbaus Klin.Wschr.560 (1954)
PFLEIDERER, G.
- 35.) KÄSER, O. Über die Hyperpyruviämie in Geburts-
hilfe und Gynäkologie
Z.Geburtsh.Gynäk. 139, 47-60 (1953)
- 36.) KARLSON, P. Kurzes Lehrbuch der Biochemie
S.57-8, 134-6, 139.248-50, 312
4.Aufl. Stuttgart(1964)
- 37.) KIPPING, H. Zum Brenztraubensäure-Stoffwechsel.
Die Bedeutung der Brenztraubensäure
bei Carcinom und Hepatitis epidemica
und ihre Beeinflussung durch Co-
carboxylase
Deu.Arch.klin.Med. 199, 162 (1952)
- 38.) KUBOWITZ, F. Isolierung und Kristallisation eines
OTT, P. Gärungsfermentes aus Tumoren
Biochem.Z.314, 94-5, 110-12 (1943)
- 39.) KUSCHINSKY, G. Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie
LÜLLMANN, H. S.101-3, 120, 159-60 Stuttgart (1964)
- 40.) KYANK, H. Enzymatische Brenztraubensäurebestim-
mungen im Blut normaler Schwangerer
und Toxikosen vor und nach Kohlenhy-
dratbelastung sowie im Nabelschnur-
blut Arch.Gynäk. 188, 474-80 (1957)
- 41.) KYANK, H. α -Ketoglutarsäure-Bestimmungen im Blut
von normalen Schwangeren und Toxikosen
Zbl.Gynäk. 80, 15, 585-7 (1958)
- 42.) KYANK, H. Enzymatische Blut-Brenztraubensäure-
DIETZSCH, J. Bestimmungen bei Frauen mit Uterus-
carcinom vor und während der Strahlen-
behandlung
Arch.Geschwulstforsch.15, 47 (1959)

- 43.) LASCH, F. Brenztraubensäure und Cocarboxylase
Deu.med.Wschr. 78, 975-86 (1953)
- 44.) LAUDAHN, G. Fermentaktivitäten und Konzentrationen
von Stoffwechselzwischenprodukten im
Blut bei Leber- und Herzkrankheiten
Klin.Wschr. 37, 850-8 (1959)
- 45.) LEICHSERING, M. Med.Diss.Mainz, noch unveröffentlicht
- 46.) LEIPERT, TH. Der Kohlenhydratstoffwechsel in der
KELLERMANN, E. Hypoxie I Hoppe Seylers Z.physiol.
Chem. 276, 214-31 (1942)
- 47.) LU, G.D. Studies on the Metabolism of Pyruvic
Acid in Normal and Vitamin B₁-Defi-
cient States I A Rapid Specific and
Sensitive Method for the Estimation
of Blood Pyruvate
Biochem.J. 33, 249-54 (1939)
- 48.) MARKEES, S. Stoffwechselgrundlagen und Indikations-
gebiet für eine Therapie mit Co-
carboxylase
Deu.med.Wschr. 78, 971-5 (1953)
- 49.) MARKEES, S. Die Ausschaltung des Acetessigsäure-
fehlers bei der Brenztraubensäurebe-
stimmung Experientia VII 314-5 (1951)
- 50.) MARKEES, S. Über die Genauigkeit der Brenztrauben-
säure-Bestimmung als 2,4-Dinitrophe-
nylhydrazon
Experientia XI 205-8 (1955)
- 51.) MARKEES, S. Unspezifische Brenztraubensäuresteige-
rung als "Stressorreaktion" und neuro-
vegetative Regulation
Klin.Wschr. 32, 249-53 (1954)

- 52.) MARKEES, S. Über die Regulation der Brenztraubensäure Z.klin.Med. 145, 354-64 (1949)
- 53.) MARKEES, S. Der Brenztraubensäurestoffwechsel in
KÄSER, O. der normalen und pathologischen Schwangerschaft, bei Narkose und Röntgenbestrahlung
LANZ, R. Schweiz.med.Wschr. 80, 1079-81 (1950)
- 54.) MARKEES, S. Zum Problem des Stoffwechsels der
MEYER, F. Brenztraubensäure in vivo
Experientia IV, 31 (1948)
- 55.) MARKEES, S. Die Therapie des Coma diabeticum mit
MEYER, F. Cocarboxylase
Schweiz.med.Wschr. 79, 931 (1949)
- 56.) MIES, H. Über die Beziehungen zwischen Leber,
KLEIN, K.-E. Lunge und Blutmilchsäurespiegel
Pflügers Arch.ges.Physiol. 267, 172-87
(1958)
- 57.) PALOMBA, R. Su alcune alterazioni metaboliche degli
BUDRONI, G. operati: variazioni della piruvicemia
e della lattacidemia
Acta anaesth.(Padova) 3, 397-416 (1953)
Ref: Kgr.Zbl.ges.inn.Med. 150, 220 (1954)
- 58.) PFLEIDERER, G. Eine enzymatische Bestimmung der L (+)-
DOSE, K. Milchsäure mit Milchsäuredehydrogenase
Biochem.Z. 326, 436 (1955)
- 59.) PLATT, B.S. Studies on the Metabolism of Pyruvic
LU, G.D. Acid in Normal and Vitamin B₁-Deficient
States II
Biochem.J. 33, 1525-37 (1939)
- 60.) RAAB, E. Die postoperative Acidose
WITTENBECK, F. I Säurebasenhaushalt und Kohlenhydratstoffwechsel
Arch.Gynäk. 139, 213-53 (1930)

- 61.) REDETZKI, H. Einfluß der Thioctinsäure auf den
BLOEDORN, H. Brenztraubensäure- und α -Ketoglu-
BANSI, H.W. säure- Blutspiegel der Leberkranken
Klin.Wschr. 34, 845-6 (1956)
- 62.) REHN, J. Beziehungen zwischen Nebennierenrinde,
Operationsgefährdung und postopera-
tivem Verlauf, dargestellt an den Ver-
änderungen des Differenzialblutbildes
und der Eosinophilen.
Deu.Z.Chir. 268, 417-29 (1951)
- 63.) RENK, H. Vergleichende Untersuchungen über das
Verhalten des Milchsäurespiegels bei
der Therapie der Herzinsuffizienz
Med.Klin. 54, 1, 13 (1959)
- 64.) SAKUNO, T. I Metabolisme of Pyruvic and α -Ketoglu-
taric Acids in Patients With Disease
of Various Kinds. II Changes of the
Blood Pyruvic Acid Level Following the
Administration of Fructose or Glucose
in Diabetes Patients.
Naika Hokan 6, 1025-9 (1959)
Ref: Chem.Abstr. 54, 11, 11239 g (1960)
- 65.) SANDBERG, A.A. The Effects of Surgery on the Blood
EIK-NES, K. Levels and Metabolism of 17-Hydroxy-
SAMUELS, L.T. corticosteroids in Man
TYLER, F.H. J.clin.Invest. 33, 1509 (1954)
- 66.) SCHAPERDOTH, H. Das Verhalten des Blutzuckers bei Gan-
glienblock mit Hexamethonium
Med.Welt I, 691-3 (1953)
- 67.) SCHIEWE, R. Serum-Brenztraubensäure-Bestimmungen
bei Operationen in Lokalanästhesie,
vegetativer Blockade und unter dem
Einfluß von Sauerstoff
Med.Diss. Jena (1960)

- 68.) SCHMIDT, C.G. Über die biologische Oxydation und Glycolyse in Tumoren
Klin.Wschr. 33, 409-19 (1955)
- 69.) SCHÖN, H.
SITZMANN, F.C.
BARTH, G. Das Verhalten der Brenztraubensäure, L (+)-Milchsäure und α -Ketoglutarensäure im Serum bei der therapeutischen Anwendung von Röntgenstrahlen
Strahlentherapie 105, 4, 585-91 (1958)
- 70.) SEITZ, W.
ENGLHARDT-GÖLKEL, A.
SCHAFFRY, I. Über eine fermentative Bestimmungsmethode der α -Ketoglutarensäure und ihre Anwendung zur Erforschung von Stoffwechselproblemen
Klin.Wschr. 33, 228-34 (1955)
- 71.) SELYE, H. Das allgemeine Adaptationssyndrom als Grundlage für eine einheitliche Theorie der Medizin I
Deu.med.Wschr. 76, 965 (1951)
- 72.) SIEDEK, H. Der Einfluß von ACTH und Cortison auf den Kohlenhydratstoffwechsel
Wien.klin.Wschr. 195 (1953)
- 73.) SIMOLA, P.E.
KRUSIUS, F.-E. Untersuchungen über den Umsatz der Brenztraubensäure beim Menschen
Z.physiol.Chem. 261, 209 (1939)
- 74.) SÖLING, H.D.
SCHÖN, H. Untersuchungen über das Verhalten der Brenztraubensäure, α -Ketoglutarensäure und L (+)-Milchsäure bei Lebererkrankungen
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp.path.pharmak. 240, 140 (1960)
- 75.) STARK, G.
SCHLUND, D. Die Brenztraubensäure im Blut während der normalen und pathologischen Schwangerschaft, unter der Geburt, sowie beim Neugeborenen
Arch.Gynäk. 199, 134-40 (1963)

- 76.) STROHMEIER, G. Veränderungen von α -Ketoglutar säure,
MARTINI, G. A. Brenztraubensäure und Diphosphopyridin-
KLINGMÜLLER, V. nucleotid bei chronischen Leberkranken
Klin. Wschr. 35, 385-90 (1957)
- 77.) THORN, W. Adenosintriphosphat-, Adenosindiphos-
BUSCH, E. W. phat-, Pyruvat- und Lactatgehalt in
PHILIPPU, A. Blut und Leber nach intravenöser Fruc-
LIEMANN, F. tose- und Mannosebelastung
Pflügers Arch. 272, 490-506 (1961)
- 78.) TSIRIMBAS, A. Über die Brenztraubensäure in Blut und
STICH, W. Serum bei malignen Tumoren des Menschen
Klin. Wschr. 38, 1196-8. (1960)
- 79.) UFER, J. Hormontherapie in der Frauenheilkunde
S. 18, 3. Aufl. Berlin 1966
- 80.) WARBURG, O. Chemische Konstitution von Fermenten
Erg. Enzymforsch. 7, 210-45 (1938)
- 81.) WARBURG, O. Stoffwechsel der Tumoren
Berlin 1926
- 82.) WARBURG, O. Optischer Nachweis der Hydrierung und
CHRISTIAN, W. Dehydrierung des Pyridins im Gärungs-
Co-Ferment Biochem. Z. 286, 81-2 (1936)
- 83.) WARBURG, O. Über den Stoffwechsel der Carcinom-
POSENER, K. zelle Biochem. Z. 152, 309 (1924)
NEGELEIN, E.
- 84.) WYMER, I. Die Beeinflussung der Störungen des
Säurebasenhaushalts bei der Narkose
Arch. klin. Chir. 143, 200-33 (1926)
- 85.) ZELNICEK, E. α -Ketoglutaric Acid and Pyruvic Acid in
Blood, Cerebrospinal Fluid and Urine
Nature (London) 184, 727 (1959)

Herrn Professor Dr.STARK danke ich für die Überlassung
des Themas und seine stets gegenwärtige und verständnis-
volle Unterstützung.

Herrn Professor Dr.FRIEDBERG spreche ich meinen Dank aus
für die freundliche Übernahme des Korreferates.

L e b e n s l a u f

Am 14. Juli 1941 wurde ich als Sohn des Dipl. Ing. Josef Franzen und seiner Ehefrau Johanna, geb. Röttger, in Wiesbaden geboren.

Ab 1952 besuchte ich die Dilthey-Schule, das altsprachliche Gymnasium Wiesbadens und bestand dort 1962 das Abitur.

Im Sommersemester 1962 belegte ich an der Johannes Gutenberg - Universität Mainz das Studium der Medizin. Hier absolvierte ich im Frühjahr 1963 die naturwissenschaftliche Vorprüfung und im Herbst 1964 die ärztliche Vorprüfung.

Ebenfalls an der Johannes Gutenberg-Universität habe ich am 11. Januar 1968 das Staatsexamen vollständig bestanden.

